

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 15 mg tegafuuri, 4,35 mg gimeratsiili ja 11,8 mg oteratsiili (monokaaliumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 70,2 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Kapslil on läbipaistmatu valge kapslikeha ja läbipaistmatu pruun kapslikaas, mille peale on halli värviga trükitud "TC448".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Teysuno on näidustatud:

- kaugelearenenud maovähi raviks täiskasvanutel manustatuna kombinatsioonis tsisplatiiniga (vt lõik 5.1);
- monoterapiana või kombinatsioonis oksaliplatiini või irinotekaaniga koos bevatsizumabiga või ilma metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, kellel ei ole võimalik ravi jätkata teise fluoropürimidiiniga adjuvantravi või metastaaside ravi ajal tekkinud käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Teysuno't tohib välja kirjutada ainult kvalifitseeritud arst, kes on kogenud kasvajaga patsientide ravis kasvajakasvatuste ravimitega.

Patsientidele tuleb ambulatoorselt väljastada antiemeetiliste ja diarröavastaste ravimite retseptid.

Patsiendi kehapiindala tuleb uuesti arvutada ja Teysuno annust tuleb vastavalt kohandada, kui patsiendi kehakaal tõuseb või langeb $\geq 10\%$ võrra eelnevalt kasutatud kehapiindala kalkulatsioonist ning muutus ei ole selgelt seotud vedelikupeetusega.

Annustamine

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga kaugelearenenud maovähi korral

Teysuno soovitatav standardannus manustatuna kombinatsioonis tsisplatiiniga on 25 mg/m² (väljendatuna tegafuuri sisaldusena) kaks korda ööpäevas, hommikul ja õhtul 21 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood (üks ravitsükkel). Sellist ravitsükli korratakse iga 4 nädala järel.

Standardsed ja vähendatud Teysuno ja tsisplatiini annused ning Teysuno annused manustamisel kombinatsioonis tsisplatiiniga kalkuleerituna kehapiindala järgi (BSA, *Body Surface Area*) on esitatud vastavalt tabelites 1 ja 2.

Soovitav tsisplatiini annus sellisel režiimil on 75 mg/m² manustatuna veenisese infusioonina üks kord 4 nädala jooksul. Tsisplatiini manustamine tuleb 6 tsükli järel lõpetada, jätkates Teysuno manustamist. Kui tsisplatiini manustamine lõpetatakse enne 6 tsükli, võib ravi ainult Teysuno'ga jätkata, kui on täidetud uue ravikuuri alustamise kriteeriumid.

Patsiente, kes saavad kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga, tuleb hoolikalt jälgida ning neil tuleb sageli kontrollida laboratoorseid näitajaid, k.a hematoloogilisi, maksa- ja neerufunktsiooni näitajaid ja seerumi elektrolüütidesisaldust. Kui haiguse progresseerub või tekib talumatu toksilisus, tuleb ravi lõpetada.

Ravieelse hüperhüdratsiooni kohta lugege tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Teysuno annused kaugelearenenud maovähi korral

Tabel 1: Teysuno ja/või tsisplatiini standardannus ja lubatav vähendatud annus kaugelearenenud maovähi korral

Ravimpreparaat	Standardannus (mg/m ²)		Vähendatud annus 1 (mg/m ²)		Vähendatud annus 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
ja/või					
Tsisplatiin	75	→	60	→	45

^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.

Teysuno annuse arvutamine kaugelearenenud maovähi korral

Tabel 2: Standarddosed ja vähendatud annused arvatuna kehapindala kohta (m²) kaugelearenenud maovähi korral

Teysuno annus	Iga annus mg (igal manustamisel) ^a	Ööpäevane koguanus mg ^a	Kapslite arv iga annuse kohta (2 annust ööpäevas)	
			15 mg kapsel ^a (pruun/valge)	20 mg kapsel ^a (valge)
Standardannus^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10...2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90...2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70...1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50...1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30...1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Esimene annuse vähendus^a: kuni 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88...2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63...1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30...1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Teistkordne annuse vähendus^a: kuni 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67...2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30...1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Kehapindala (BSA) arvutada 2 kümnendkoha täpsusega.
^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.

Metastaatilise kolorektaalvähi monoterapia või kombinatsioon oksaliplatiini või irinotekaaniga koos bevatsizumabiga või ilma patsientide raviks, kellel ei ole võimalik ravi jätkata teise fluoropürimidiiniga käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu

Kavandatud annus metastaatilise kolorektaalvähi raviks monoterapiana on 30 mg/m² kaks korda ööpäevas 1. kuni 14. päeval ühenädalase pausiga (± bevatsizumab 7,5 mg/kg 1. päeval).
Kombinatsioonraviks (koos oksaliplatiini või irinotekaaniga) on soovitatav 25 mg/m² kaks korda ööpäevas 1. kuni 14. päeval pärast ühenädalast pausi.

Teysuno annused metastaatilise kolorektaalvähi korral

Tabel 3a: Teysuno standardannus ja monoterapia vähendatud annused metastaatilise kolorektaalvähi korral

Ravimpreparaat	Standardannus (mg/m ²)		Vähendatud annus 1 (mg/m ²)		Vähendatud annus 2 (mg/m ²)
Teysuno	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a
^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.					

Tabel 3b: Teysuno standardannus ja kombinatsioonravi vähendatud annused metastaatilise kolorektaalvähi korral

Ravimpreparaat	Standardannus (mg/m ²)		Vähendatud annus 1 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^{a, e}
ja/või			
Oksaliplatiin ^{b, c, d}	130	→	100 ^e
Irinotekaan ^{c, d}	150–225 ^f	→	g
^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.			
^b Chung K. Y., Saito K., Zergebel C., Hollywood E., Segal M., Saltz L. B. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. <i>Oncology</i> . 2011;81(2):65–72.			
^c Winther S. B., Zubcevic K., Qvortrup C., <i>et al.</i> Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. <i>Acta Oncol.</i> 2016;55(7):881–885.			
^d Österlund P., Kinoshita S., Pfeiffer P., <i>et al.</i> Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. <i>Manuscript Submitted 2021.</i>			
^e Winther S. B., Liposits G., Skuladottir H., <i>et al.</i> Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol.</i> 2019;4(5):376–388.			
^f Sobivaim irinotekaan annus ei ole teada ja kasutatakse koos Teysuno'ga vahemikus 150...250 mg/m ² , asjakohaseim kogemus on irinotekaan annusega 180...200 mg/m ² .			
^g Soovitust ei ole võimalik anda ja annuse vähendamine sõltub algannusest.			

Teysuno annuse arvutamine metastaatilise kolorektaalvähi korral

Tabel 4: Standard- ja vähendatud annused arvutatuna kehapindala kohta (m²) metastaatilise kolorektaalvähi korral

Teysuno annus	Iga annus mg (igal manustamisel) ^a	Ööpäevane koguannus mg ^a	Kapslite arv iga annuse kohta (2 annust ööpäevas)	
Standardannus ^a : 30 mg/m ²			15 mg kapsel ^a (pruun/valge)	20 mg kapsel ^a (valge)
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2

BSA = 2,10...2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90...2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70...1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50...1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30...1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Esimene annuse vähendus^a: kuni 25 mg/m²[#]				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10...2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90...2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70...1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50...1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30...1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Teistkordne annuse vähendus^a: kuni 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88...2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63...1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30...1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Kehapindala (BSA) arvutada 2 kümnendkoha täpsusega. ^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena. Kwakman J. J. M. <i>et al.</i> Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93. [#] 25 mg/m ² on standardannus kombinatsioonravi puhul oksaliplatiini või irinotekaaniga.				

Kohandused ravi ajal

Üldine

Teysuno manustamisega kaasneva toksilisuse puhul peab rakendama sümptomaatilist ravi ja/või katkestama ravi või vähendama annust. Teysuno'ga ravitavaid patsiente peab riskidest informeerima ning andma neile juhised võtta keskmiste või raskete toksilisuse nähtude ilmnemisel kohe ühendust arstiga.

Toksilisuse tõttu ära jäänud annuseid ei asendata ja kui patsient pärast annuse võtmist oksendab, siis seda annust ei asendata.

Kui Teysuno annust on kord vähendatud, ei tohi seda uuesti suurendada.

Teysuno annuse muutmise kriteeriumid

Toksilisusest tingitud annuse kohandamine tuleb teha vastavalt tabelitele 1, 3, 5, 6 ja 7. Toksilisuse korral on iga ravimpreparaadi kohta lubatud rakendada maksimaalselt kaht järjestikust annuse vähendust, nagu kirjeldatud tabelis 1 kaugelearenenud maovähi kohta ja tabelis 3 metastaatilise kolorektaalvähi kohta. Iga annuse vähendamise tulemusel väheneb annus ligikaudu 20%...25%.

Kaugelearenenud maovähi puhul igal annuse tasemel manustatavate Teysono kapslite arv on toodud tabelis 2.

Metastaatilise kolorektaalvähi puhul igal annuse tasemel manustatavate Teysono kapslite arv on toodud tabelis 4. Miinimumkriteeriumeid ravi taasalustamiseks Teysono'ga vt tabel 8.

Toksilisusest tingitud Teysono annuste kohandusi kombinatsioonis tsisplatiiniga on võimalik teha kahel viisil.

4-nädalase ravitsükli ajal

Teysono't tuleb manustada ainult iga tsükli 1. kuni 21. päevani, st 22. kuni 28. tsükli päeval ravimit manustada ei tohi. Ravitsükli vahelejäädud päevade kohta toksilisuse tõttu võtmata jäänud annuseid ei asendata.

Ravitsükli ajal tuleb muuta iga üksiku ravimpreparaadi annust, mille kohta eeldatakse, et see on põhjuslikus seoses toksilisusega, kui sellist vahet on võimalik teha. Kui eeldatakse, et mõlemad ravimpreparaadid põhjustavad toksilisust või kui neid ei ole võimalik eristada, tuleb kummagi annust vähendada vastavalt soovitatavale annuse vähendamise graafikule.

Järgnevate ravitsüklike alustamine

Kui Teysono või tsisplatiini osas on näidustatud ravi edasilükkamine, siis tuleb edasi lükata mõlema ravimpreparaadi manustamine, kuni mõlema osas on täidetud taasalustamise tingimused, välja arvatud juhul kui ühe ravimpreparaadi manustamine on jäädavalt lõpetatud.

Teysuno annuse kohandamine üldiste kõrvaltoimete tõttu, v.a hematoloogilise ja renaalse toksilisuse puhul.

Tabel 5: Teysono annuse vähendamise graafik raviga seotud üldise toksilisuse tõttu, v.a hematoloogiline ja renaalne toksilisus

Toksilisuse astmed^a	Teysono annuse muudatused 21-päevase ravitsükli jooksul	Teysono annuse reguleerimine järgmise annuse / järgmise tsükli jaoks
Aste 1		
Iga esinemine	Jätkata ravi samade annustega	Puudub
Aste 2^{b,c}		
Iga esinemine	Katkestada ravi kuni astme 0 või 1 saavutamiseni	Puudub
Aste 3 või kõrgem^c		
Esmane esinemine	Katkestada ravi kuni astme 0 või 1 saavutamiseni	Vähendada eelmiselt tasemelt 1 annuse taseme võrra
Teine esinemine	Katkestada ravi kuni astme 0 või 1 saavutamiseni	Vähendada eelmiselt tasemelt 1 annuse taseme võrra
Kolmas esinemine	Lõpetada ravi	Lõpetada ravi

^a Vastavalt vähiravi hindamise programmi kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele (CTCAE), USA riiklik vähiinstituut (*US National Cancer Institute*), versioon 3.0.

^b Astme 2 iivelduse ja/või oksendamise korral tuleb enne Teysuno'ga ravi katkestamist kasutada optimaalset antiemeetilist ravi.

^c Raviarsti äranägemisel võivad patsiendid kõrvaltoimete ilmnemisel (astmest sõltumata) jätkata ravi ilma annust vähendamata või katkestamata, kõrvaltoimete muutumine tõsiseks või eluohtlikuks on ebatõenäoline (nt alopeetsia, muutused seksuaalfunktsioonis ja kuiv nahk).

Annuse muutmise renaalse toksilisuse korral

Iga tsükli jaoks tuleb enne ravi algust esimesel päeval määrata kreatiniini kliirens (CrCl).

Tabel 6: Ravitsükli algul Teysuno ja tsisplatiini annuse muutmise vastavalt kreatiniini kliirensi väärtustele

Kreatiniini kliirens	Teysono annuse muutmise ravitsükli algul	Tsisplatiini annuse muutmise ravitsükli algul
≥50 ml/min	Annus ei muutu	Annus ei muutu
30...49 ml/min	Ravi alustatakse ühe taseme võrra vähendatud annusega	Tsisplatiinravi alustatakse eelmise tsükliga võrreldes 50% vähendatud annusega
<30 ml/min ^a	Ravi katkestatakse kuni uue ravikuuri alustamise kriteeriumi (≥30 ml/min) saavutamiseni ning alustatakse uuesti ühe annuse võrra vähendatud tasemel	Tsisplatiinravi katkestatakse kuni uue ravikuuri alustamise kriteeriumi (≥30 ml/min) saavutamiseni ning alustatakse uuesti eelmise tsükliga võrreldes 50% vähendatud annusega
^a Teysono'ga ei ole soovitatav ravida patsiente, kelle CrCl on <30 ml/min, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu kaalub riskid selgelt üles. Vt juhiseid lõigust <u>Annuse muutmise erinevatel populatsioonidel / Neerukahjustus</u> .		

Annuse muutmise hematoloogilise toksilisuse korral

Tabel 7: Hematoloogiline toksilisus, mille tõttu tuleb ravi Teysuno'ga katkestada

Ühikud	Neutrofiidid	Trombotsüüdid	Hemoglobiin	Teysono annuse muutmise
RÜ	<0,5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Ravi katkestatakse kuni uue ravikuuri alustamise kriteeriumi (vt tabel 8) saavutamiseni ning alustatakse uuesti ühe taseme võrra vähendatud annusega

Uue kuuri alustamise kriteeriumid ravimisel Teysuno'ga

Tabel 8: Toksilisuse tõttu katkestatud Teysuno'ga ravi taasalustamise minimaalsed kriteeriumid

Mittehematoloogilised	Hematoloogilised
Alampiir või aste 1	Trombotsüütide hulk ≥100 x 10 ⁹ /l
Arvutuslik kreatiniini kliirens ≥30 ml/min ^a	Neutrofiile ≥1,5 x 10 ⁹ /l
	Hemoglobiin ≥6,2 mmol/l
Kreatiniini kliirens (CrCl) tuleb arvutada iga ravitsükli alguses enne ravi alustamist Teysuno'ga, esimesel päeval.	
^a Teysono'ga ei ole soovitatav ravida patsiente, kelle CrCl on <30 ml/min, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu kaalub riskid selgelt üles. Vt juhiseid lõigust <u>Annuse muutmise erinevatel populatsioonidel / Neerukahjustus</u> .	

Annuse muutmise erirühmadel

Neerukahjustus

- Kerge neerukahjustus (CrCl 51 kuni 80 ml/min)
Kerge neerukahjustusega patsientidel ei soovitata standardse annuse muutmist (vt lõik 5.2).
- Mõõdukas neerukahjustus (CrCl 30 kuni 50 ml/min)

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav standardannus 20 mg/m² kaks korda ööpäevas (väljendatuna tegafuuri sisaldusena; vt lõigud 4.8 ja 5.2).

- Raske neerukahjustus (CrCl alla 30 ml/min)

Kuigi 5-FU ööpäevane süsteemne saadavus on raske neerukahjustusega patsientidel annusega 20 mg/m² üks kord ööpäevas ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annusega 30 mg/m² kaks korda ööpäevas eeldatavasti ligikaudu sarnane (vt lõik 5.2), ei soovitata Teysuno't manustada seoses vere ja lümfisüsteemi häirete esinemissageduse võimaliku suurenemisega, välja arvatud juhul, kui kasu kaalub riskid selgelt üles (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Teysuno manustamise kohta hemodialüüsi vajavatele lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele puuduvad andmed (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid

Mõlema näidustuse korral ei soovitata patsientidel vanuses ≥ 70 aastat standardannuse kohandamist (vt lõik 4.8).

Kehvema tervisega eakate puhul, kellel on metastaatiline kolorektaalvähk **ja ei ole võimalik jätkata ravi teise fluoropürimidiiniga käe-jala sündroomi või kardiotoxisuse tõttu**, on soovitatav annus 20 mg/m² (väljendatuna tegafuuri sisaldusena) kaks korda ööpäevas hommikul ja õhtul 14 järjestikuse päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane paus, kombinatsioonis oksaliplatiini vähendatud annusega (100 mg/m² 3-nädalase tsükli 1. päeval).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei soovitata mõlema näidustuse korral standardannuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Etmilisus

Aasia rahvustest patsientidel ei soovitata mõlema näidustuse korral standardannuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Lapsed

Teysuno kasutuse ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad. Seepärast ei tohi Teysuno't manustada lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat.

Manustamisviis

Kapsleid tuleb võtta suukaudselt koos veega vähemalt 1 tund enne või 1 tund pärast sööki (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete (tegafuur, gimeratsiil ja oteratsiil) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes (vt lõigud 4.4 ja 6.1).
- Haigusloos tõsised ja ootamatud reaktsioonid ravimisel fluoropürimidiiniga.
- Teadaolev täielik dihüdropürimidiindehüdrosenaasi (DPD) puudulikkus (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja imetamine.
- Raske luuüdi supressioon (raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia; vt lõik 4.2, tabel 7).

- Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid, kes vajavad hemodialüüsi.
- Teysuno'ga teiste fluoropürimidiinide koosmanustamine.
- Hiljutine või samaaegne ravi brivudiiniga (ravimite koostoime: vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Vastunäidustused tsisplatiinile, oksaliplatiinile, irinotekaanile ja bevatsizumabile, vt vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diarröa ja dehüdratsioon kuuluvad annust piirava toksilisuse hulka. Enamik kõrvaltoimeid on pöörduvad ning neid saab reguleerida sümptomaatilise raviga; annuste manustamise katkestamise ning vähendamisega.

Luuüdi supressioon

Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi saanud patsientidel on teatatud raviga seotud luuüdi supressioonist, k.a neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia ja pantsütopeenia. Leukotsüütide vähesusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide ja teiste neutropeenia komplikatsioonide riski tõttu ning ravida nagu meditsiiniliselt on ette nähtud (nt antibiootikumidega, granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva (G-CSF) faktoriga). Trombotsüütide vähesusega patsientidel on suurem veritsusrisk ning neid tuleb hoolikalt jälgida. Annuseid tuleb muuta vastavalt lõigu 4.2 soovitudele.

B-hepatiidi reaktivatsioon

Teysuno manustamine B-hepatiidi viiruse kandjatele, HBc antigeen- negatiivsetele ja HBc antikeha-positiivsetele patsientidele või HBs antigeen-negatiivsetele ja HBs antikehaga-positiivsetele patsientidele võib põhjustada B-hepatiidi reaktivatsiooni.

Enne ravi alustamist Teysuno'ga tuleb patsiente HBV- infektsiooni suhtes testida. Enne ravi alustamist positiivse B-hepatiidi seroloogiaga patsientidel (sealhulgas aktiivse haigusega patsientidel) ja patsientidel, kes ravi ajal HBV- infektsiooni suhtes positiivselt testivad, tuleb konsulteerida maksahaiguse ja B-hepatiidi spetsialistidega. HBV-kandjaid, kes vajavad ravi Teysuno'ga, tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV- infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi vältel ja soovitatav on teha järelkontrolli läbi maksafunktsiooni testide või viiruse markerite jälgimise.

Diarröa

Diarröaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja dehüdratsiooni korral manustada vedelikke ning asendada elektrolüüte. Diarröa profülaktilisi ravimeid tuleb manustada nagu ette nähtud. Standardset diarröavastast ravi (nt loperamiid) ja veenisiseselt vedelike/elektrolüütide manustamist tuleb alustada varakult diarröa algusjärgus. Teise või kõrgema astme diarröa esinemisel vaatamata adekvaatsele ravile tuleb sümptomite püsimisel rakendada manustamise katkestamist või annuse kohandamist.

Dehüdratsioon

Dehüdratsiooni ja kõiki seonduvaid elektrolüütide häireid tuleb ennetada või algusjärgus korrigeerida. Dehüdratsiooni märkide osas tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel on anoreksia, asteenia, iiveldus, oksendus, diarröa, stomatiit ja seedetrakti obstruktsioon. Dehüdratsiooni tuleb jõuliselt ravida rehüdratsiooni teel ning teiste sobivate meetmetega. Teise (või kõrgema) astme dehüdratsiooni esinemisel tuleb ravi katkestada ja dehüdratsiooni korrigeerida. Uut ravikuuri ei tohi alustada enne, kui dehüdratsioon ja selle põhjused on korrigeeritud või adekvaatselt kontrolli all. Kõrvaltoimete suurenemisel tuleb vajadusel annust muuta (vt lõik 4.2).

Renaalne toksilisus

Kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga võib olla seotud glomerulaarfiltratsiooni määra mööduva langusega, mis on peamiselt põhjustatud neerude eelsetest teguritest (nt dehüdratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired jne). Kõikidest kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimetest nagu vere suurenenud kreatiniinisaldus, vähenenud kreatiniin kliirens, toksiline nefropaatia ja äge neerupuudulikkus on teatatud patsientidel, kes said kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga (vt lõik 4.8). Neerufunktsiooni varajaste muutuste avastamiseks ravi ajal peab hoolikalt jälgima neerufunktsiooni laboratoorseid näitajaid (nt kreatiniin seerumis, CrCl). Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemisel tuleb Teysuno ja/või tsisplatiini annust kohandada vastavalt tabelile 6 ning rakendada asjakohaseid toetusmeetmeid (vt lõik 4.2).

Dehüdratsioon ja diarröa võivad tõsta renaalse toksilisuse riski tsisplatiini puhul. Tsisplatiiniga seonduva renaalse toksilisuse vähendamiseks tuleb kasutada hüperhüdratsiooni (sunnitud diurees) vastavalt tsisplatiini omaduste kokkuvõttele.

Gimeratsiil suurendab 5-fluorouratsiili (5-FU) süsteemset saadavust, pärssides DPD-d, peamist ensüümi, mis vahendab 5-FU biotransformatsiooni. Gimeratsiil eritub peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2); st neerupuudulikkusega patsientidel gimeratsiili renaalne kliirens väheneb ja 5-FU saadavus seega suureneb. 5-FU saadavuse suurenemisel on oodata raviga seonduva toksilisuse tõusu (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustus

Ravi Teysuno'ga ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidele seoses vere ja lümfisüsteemiga seotud kõrvalnähtude esinemissageduse võimaliku suurenemisega ja 5-FU võimaliku oodatust kõrgema eksoptsiooniga kõnealustel patsientidel esineva neerufunktsiooni ebastabiilsuse tagajärjel, välja arvatud juhul, kui kasu kaalub riskid selgelt üles (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Toskilisus silmadele

Kõige sagedasemad raviga seotud silmade kahjustused Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi saanud patsientidel Euroopa ja Ameerika Ühendriikide (EL, USA) uuringutes olid pisaravoolu häired (8,8%), sealhulgas suurenenud pisaravool, kuiva silma sündroom ja omandatud dakrüostennoos (vt lõik 4.8).

Enamik silmareaktsioone kaovad või vähenevad ravimpreparaadi manustamise katkestamisel ja vastava raviga (kunstpisarate instillatsioon, antibiootilised silmatilgad, klaasist või silikoonist šuntide implanteerimine pisarapunktidest või pisarakanalisse ja/või prillide kasutamine kontaktläätsede asemel). Tuleb püüda avastada silmareaktsioonid varakult, sealhulgas saada varakult oftalmoloogilist konsultatsiooni püsivate või nägemist halvendavate okulaarsete sümptomite korral nagu pisaravool või sarvkesta sümptomid.

Tsisplatiinravi käigus ilmnevate silmahäirete korral vaadake tsisplatiini omaduste kokkuvõtet.

Kumariintüüpi antikoagulant

Patsientidel, kes saavad suukaudset ravi kumariintüüpi antikoagulantidega, tuleb hoolikalt jälgida hüübivuse ravivastust (protrombiinaja rahvusvaheline normaliseeritud indeks [INR, *International Normalized Ratio*] või protrombiiniaeg [PT]) ja antikoagulandi annust vastavalt kohandada (vt lõik 4.5). Kliinilistes uuringutes seonduv kumariintüüpi antikoagulantide kasutamine Teysuno'ga ravitavatel patsientidel INR'i tõusu, seedetrakti verejooksu, veritsuskalduvuse, hematuuria ning aneemiaga.

Brivudiin

Brivudiini ei tohi manustada koos Teysuno'ga. Kapetsitabiini koostoime tulemusena on teatatud surmaga lõppenud juhtudest. Brivudiiniga ravi lõpetamise ja Teysuno'ga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi pärast Teysuno viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Brivudiini juhusliku manustamise korral Teysuno't saavatele patsientidele tuleb rakendada efektiivseid meetmeid Teysuno toksilisuse vähendamiseks. Soovitav on kohene hospitaliseerimine. Kasutusele tuleb võtta kõik meetmed süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks.

DPD indutseerijad

Kui samaaegselt Teysuno'ga manustatakse DPD indutseerijaid, ei pruugi 5-FU süsteemne saadavus saavutada efektiivset taset. Kuivõrd DPD indutseerijaid ei ole praegu teada, siis DPD indutseerija ja Teysuno koostoimet ei saa hinnata.

Dihüdropürimidiindehüdrogenaasi (DPD) puudulikkus

DPD aktiivsus on määratlus, mis limiteerib 5-fluorouratsiili katabolismi (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus, on suurem fluoropürimidiinidega seotud toksilisuse risk, sh nt stomatiit, kõhulahtisus, limaskesta põletik, neutropeenia ja neurotoksilisus.

DPD puudulikkusega seotud toksilisus esineb tavaliselt pärast annuse suurendamist esimese ravitsükli ajal.

Täielik DPD puudulikkus

DPD täielik puudulikkus on harvaesinev (0,01...0,5%-l europiidset populatsioonis). Patsientidel, kellel esineb täielik DPD puudulikkus, on suur risk eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ja neid ei tohi ravida Teysuno'ga (vt lõik 4.3).

Osaline DPD puudulikkus

Osaline DPD puudulikkus esineb hinnanguliselt 3...9% europiidset populatsioonis. Patsientidel, kellel esineb osaline DPD puudulikkus, on suurem risk raske ja potentsiaalselt eluohtliku toksilisuse tekkeks. Toksilisuse ärahoidmiseks tuleb kaaluda ravi alustamist madalama annusega. DPD puudulikkust tuleb vaadelda kui parameetrit, millega tuleb arvestada annuse vähendamisel koos teiste tavameetmete kasutamisega. Annuse esialgne vähendamine võib mõjutada ravi tõhusust. Raske toksilisuse puudumisel võidakse järgmisi annuseid hoolika jälgimise korral suurendada.

DPD puudulikkuse testimine

Vaatamata eelnevate optimaalsete testimismeetodite ebakindlusele soovitatakse enne esmast ravi Teysuno'ga fenotüübi ja/või genotüübi testimist. Tuleb järgida kohaldatavaid ravijuhendeid.

Kui seda ei ole varem tehtud, on testimine soovitav patsientidel, kelle puhul kaalutakse käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu mõne teise fluoropürimidiini asemel Teysuno kasutamist, et kindlaks teha, kas DPD fenotüüp ja/või genotüüp võisid mõjutada toksilisuse teket teise fluoropürimidiini korral.

DPD puudulikkuse genotüübi iseloomustus

DPYD geeni ravieelne harvaesinevate mutatsioonide tuvastamine patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus

Neli DPYD varianti (c.1905+1G>A [tuntud ka kui DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) võivad põhjustada DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku puudumist või vähenemist. Teised harvaesinevad variandid võivad olla samuti seotud raske või eluohtliku toksilisuse suurenenud riskiga.

DPYD geeni lookuses esinevad teatud homosügootsed või kombineeritud heterosügootsed mutatsioonid (nt nelja variandi kombinatsioonid koos vähemalt ühe alleeliga c.1905+1G>A või

c.1679T>G) põhjustavad teadaolevalt DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku või peaaegu täielikku puudumist.

Patsientidel, kellel on teatud heterosügootsed DPYD variandid (sh c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 variandid), on suurenenud raske toksilisuse risk, kui neid ravitakse fluoropürimidiinidega. Heterosügootse c.1905+1G>A genotüübi sagedus DPYD geenis on europiidsetel patsientidel ligikaudu 1%, 1,1% c.2846A>T jaoks, 2,6...6,3% c.1236G>A/HapB3 variantide jaoks ja 0,07...0,1% c.1679T>G jaoks.

Andmed nelja DPYD variandi sageduse kohta teistes populatsioonides, mitte europiides populatsioonis, on piiratud. Käesolevalt nelja DPYD variandi (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) esinemine praktiliselt puudub Aafrika (-Ameerika) või Aasia päritoluga populatsioonides.

DPD defitsiidi fenotüübi iseloomustus

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustamiseks soovitatakse hinnata ravile eelneva endogeenosse DPD substraadi uratsiili (U) sisaldust vereplasmas.

Uratsiili raviselised suurenenud kontsentratsioonid on seotud suurenenud toksilisuse riskiga. Vaatamata ebamäärasele uratsiili sisaldusele, mis määratleb täieliku ja osalise DPD puudulikkuse, tuleb uratsiili sisaldust veres ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml pidada osalisele DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud suurenenud fluoropürimidiini toksilisuse riskiga. Uratsiili sisaldust veres ≥ 150 ng/ml tuleb pidada täielikule DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud eluohtliku või surmaga lõppeva fluoropürimidiini toksilisuse riskiga.

Mikrosatelliitmarkerite ebastabiilsus (MSI)

Teysuno't ei ole uuritud mikrosatelliitmarkeritega maovähki põdevatel patsientidel. Seos 5-FU tundlikkuse ja MSI vahel maovähiga patsientidel on ebaselge ja seos Teysuno ja MSI vahel maovähi korral on teadmata.

Glükoosi/galaktoosi talumatus/imendumishäire

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Muud suukaudsed fluoropürimidiinid

Teysuno't teiste suukaudselt manustatavate 5-FU ühenditega võrdlevad kliinilised uuringud puuduvad. Seetõttu ei tohi Teysuno't kasutada teiste suukaudsete 5-FU preparaatide asemel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta täiskasvanud patsientidel ja lastel läbi viidud ei ole.

Brivudiin

Brivudiini ja fluoropürimidiinide (nt kapetsitabiin, 5-fluorouratsiil, tegafuur) vahel on kirjeldatud kliiniliselt olulist koostoimet, mis tuleneb dihidropürimidiini dehüdrogenaasi inhibeerimisest brivudiini toimel. Selle koostoime tulemusel suureneb fluoropürimidiini toksilisus, mis on potentsiaalselt surmaga lõppev. Seetõttu ei tohi brivudiini manustada samaaegselt koos Teysuno'ga (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Brivudiiniga ravi lõpetamise ja Teysuno'ga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi peale viimast Teysuno annust.

Teised fluoropürimidiinid

Teiste fluoropürimidiinide nagu kapetsitabiin, 5-FU, tegafuur või flutsütosiin koosmanustamine võib põhjustada aditiivset toksilisust ja on vastunäidustatud. Teysuno ja teiste fluoropürimidiinide manustamise vaheline soovitatav minimaalne organismist väljaviimise periood on 7 päeva. Teiste fluoropürimidiinipreparaatide omaduste kokkuvõttes kirjeldatud väljaviimise perioodist tuleb kinni pidada, kui Teysuno't manustatakse teiste fluoropürimidiinipreparaatide järgselt.

CYP2A6 inhibiitorid

Kuna CYP2A6 on peamine ensüüm, mis vastutab tegafuuri konversiooni eest 5-fluorouratsiiliks, tuleb vältida teadaoleva CYP2A6 inhibiitori ja Teysuno koosmanustamist, sest Teysuno efektiivsus võib väheneda (vt lõik 5.2).

Folinaat/foliinhape

Foliinhappe kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga ja tsisplatiini kombinatsioonraviga andmed puuduvad. Folinaadi/foliinhapete metaboliidid moodustavad siiski kolmekomponentse struktuuri tümidülaatsüntaasi ja fluoro-desoksüüridiini monofosfaadiga (FdUMP), mis potentsiaalselt tõstavad 5-FU tsütotoksilisust. Kuna foliinhape teadaolevalt suurendab 5-FU aktiivsust, tuleb olla ettevaatlik.

Nitromidasoolid, sealhulgas metronidasool ja misonidasool

Nitromidasoolide kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Siiski võivad nitromidasoolid vähendada 5-FU välja viimist ning seega tõsta 5-FU taset vereplasmas. Kuna koosmanustamine võib suurendada Teysuno toksilisust, tuleb olla ettevaatlik.

Metotreksaat

Metotreksaadi kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Siiski polüglutameeritud metotreksaat pärsib tümidülaatsüntaasi ja dihidrofolaaadi reduktaasi, tõstes potentsiaalselt 5-FU tsütotoksilisust. Kuna koosmanustamine võib suurendada Teysuno toksilisust, tuleb olla ettevaatlik.

Klosapiin

Klosapiini kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Ent seoses võimaliku aditiivse farmakodünaamilise efektiga (müelotoksilisus) tuleb olla ettevaatlik, kuna koosmanustamine võib tõsta Teysuno hematoloogilise toksilisuse riski ja selle raskusastet.

Tsimetidiin

Tsimetidiini kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Siiski võib koosmanustamine vähendada väljaviimist ja seega tõsta 5-FU taset vereplasmas. Koosmanustamine võib suurendada Teysuno toksilisust, mistõttu tuleb olla ettevaatlik.

Kumariintüüpi antikoagulandid

Teysuno tugevdas kumariintüüpi antikoagulantide aktiivsust. Tuleb olla ettevaatlik, sest Teysuno samaaegne manustamine kumariintüüpi antikoagulandiga võib suurendada veritsusohu (vt lõik 4.4).

Fenütoiin

Fluoropürimidiinid võivad tõsta fenütoiini kontsentratsiooni vereplasmas, kui neid manustatakse samaaegselt fenütoiiniga, mis põhjustab fenütoiini toksilisust. Teysuno ja fenütoiini samaaegsel manustamisel on soovitatav vereplasma fenütoiinitaseme sagedas jälgimine. Näidustuse korral tuleb fenütoiini annust kohandada vastavalt fenütoiini ravimi omaduste kokkuvõttele. Fenütoiini toksilisuse tekkel tuleb kasutusele võtta asjakohased meetmed.

Muud

Mittekliinilistel andmetel võib allopurinool kasvajatevastast toimet nõrgendada, tingituna 5-FU fosforüleerimise pärssimisest. Seepärast tuleb samaaegset manustamist Teysuno'ga vältida.

Toit

Teysono võtmine koos toiduga vähendab oteratsiili ja gimeratsiili saadavust, mis on enam väljendunud oteratsiili kui gimeratsiili puhul (vt lõik 5.2). Ravimit tuleb võtta koos veega vähemalt 1 tund enne või 1 tund pärast sööki (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumise võimalusega naistele tuleb soovitada selle ravimpreparaadiga ravimise ajal rasestumist vältida.

Meespatsiendid peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Teysuno'ga ja kuni 3 kuud pärast ravi lõpetamist.

Naispatsientidel tuleb Teysuno'ga ravi jooksul ja kuni 6 kuud pärast selle lõppu kasutada rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Teysono on raseduse korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3). On teatatud mõnest lootekahjustuse juhust. Loomkatsed on näidanud toksilisust reproduktiivsusele. Sarnaselt teiste fluoropürimidiinidega, põhjustas Teysuno manustamine loomadel lootesurma ja teratogeensust (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub Teysuno'ga ravi ajal, tuleb ravi lõpetada ja selgeks teha potentsiaalne risk lootele. Tuleb kaaluda geneetilist nõustamist.

Imetamine

Teysono on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas Teysuno või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et Teysuno või selle metaboliidid erituvad rinnapiima (täpsema informatsiooni saamiseks vt lõik 5.3).

Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ravi ajal Teysuno'ga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Teysono ja tsisplatiini kombinatsioonravi mõju kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Mittekliinilised uuringud on näidanud, et Teysuno ei avaldanud nähtavat mõju isaste ega emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Tsisplatiini mõju kohta fertiilsusele, rasedusele ja imetamisele vt tsisplatiini omaduste kokkuvõtet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teysono'l on mõõdukas mõju autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele nagu nõrkus, pearinglus, ähmane nägemine ja iiveldus, mis on tavalised kõrvaltoimed Teysuno manustamisel kombinatsioonis tsisplatiiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Teysuno üldine ohutusprofiil kombinatsioonis tsisplatiiniga tugineb peamiselt kliinilise uuringu andmetele kaugelearenenud maovähi ravist selle raviskeemiga 593 patsiendil. Lisaks on olemas turustamisjärgsed kogemused enam kui 866 000 Aasia (peamiselt Jaapani) patsiendilt.

593 patsiendil, kes said kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga, olid kõige sagedasemateks rasketeks kõrvaltoimeteks (kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimed vähemalt 10% esinemissagedusega) neutropeenia, aneemia ja väsimus.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on toodud kokkuvõtte kõrvaltoimetest nende esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmetega). Andmed väga sageli, sageli ja aeg-ajalt esinevate kõrvaltoimete esinemissageduse kohta pärinevad kliinilistes uuringutes Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga ravitud 593 patsiendilt. Andmed meditsiiniliselt suhteliselt harvade ja väga harvade kõrvaltoimete kohta on saadud 866 000 Aasia (peamiselt Jaapani) patsiendi turustamisjärgsel jälgimisel, kelle puhul kasutati Teysuno-põhist ravi. Iga kõrvaltoime on ära toodud ainult selle kõige levinumas esinemise kategoorias ja igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 9: Kõrvaltoimed igas esinemissageduse rühmas raskusastme vähenemise järjekorras

Organsüsteemi klass ^a	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv / väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Neutropeeniline sepsis, septiline šokk, sepsis, infektsioon, kopsupõletik, baktereemia, hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, äge püelonefriit, kuseteede infektsioon, farüngiit, nasofarüngiit, riniit, hammaste infektsioon, kandidoos, oraalne herpes, paronühhia, furunkul	B-hepatiidi reaktivatsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Tuumori hemorraagia, vähivalu	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia	Febriilne neutropeenia, lümfopeenia,	Pantsütopeenia, pikenenud protrombiiniaeg, kõrgenenud rahvusvaheline normaliseeritud indeks [INR, <i>International Normalized Ratio</i>], hüperprotrombineemia, lühenenud protrombiiniaeg, granulotsütoos, leukotsütoos, eosinofiilia, lümfotsütoos, vähenenud monotsüütide arv, suurenenud monotsüütide arv, trombotsütopeemia	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			Adrenaalne hemorraagia	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Dehüdratsioon, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüpomagneseemia, hüpoalbumineemia, hüperkaleemia	Hüperglükeemia, kõrgenenud vere alkaalne fosfataas, kõrgenenud vere laktaadi dehüdrogenaas, hüpofosfateemia, hüpermagneseemia, podagra, hüpoproteineemia, hüperglobulineemia, hüperlipideemia, vähenenud suukaudne manustamine	

Organsüsteemi klass ^a	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv / väga harv
Pstühhiaatrilised häired		Unetus	Segasusseisund, rahutus. isiksusehäire, ärevus, hallutsinatsioonid, depressioon, ärevus, libiido langus, seksuaalne inhibitsioon	
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia	Pearinglus, peavalu, düsgeusia	Ajuinsult, minestus, afaasia, ataksia, väikeaju infarkt, aju häire, krambid, isheemiline insult, hemiparees, teadvuse kaotus, akustiline neuriiit, ageusia, tasakaaluhäired, põletustunne, taktiilsed hallutsinatsioonid (formikatsioon), mäluhäired, metaboolne entsefalopaatia, parosmia, somnolentsus, treemor	Leukoentsefalopaatia, anosmia
Silma kahjustused		Nägemishäired, pisaravoolu häire, silma kahjustus, konjunktiviit, sarvkesta kahjustus ^b	Silmalau erüteem, silma allergia, silmalau ptoos	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmislangu, kurtus	Vertiigo, kõrvade turse, ebamugavustunne kõrvas	
Südame häired			Stenokardia, kodade virvendus, südamepuudulikkus, perikardiaalne efusioon, äge müokardi infarkt, südame fibrillatsioon, tahhükardia, palpatsioonid	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, süvaveenide tromboos, hüpotensioon	Jäseme arteriaalne tromboos, hüpovoleemiline šokk, nahaõhetus, niudearteri tromboos, tromboflebiit, tromboos, flebiit, pindmine flebiit, kuumahood, ortostaatiline hüpotensioon, hematoom, hüpereemia, vaagna süvaveenide tromboos	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingeldus, ninaverejooks, luksumine, köha	Kopsuemboolia, hingamisteede verejooks, pingutusdüsnoe, faringolarüingeaalne valu, rinorröa, neelu punetus, allergiline riniit, düsfoonia, produktiivne köha, ninakinnisus	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Diarröa, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus	Seedetrakti verejooks, stomatiit, seedetrakti põletik, kõhuvalu, düsfaagia, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	Astsiit, seedetrakti obstruktsioon, seedetrakti perforatsioon, söögitorupõletik, seedetrakti infektsioon, iileus, huulte õdeem, gastrosofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, suurenenud süljeeritus, okserefleks, aerofaagia, pära verejooks, keiliit, rõhitised, maohaavand, seedetrakti häired, glossodüünia, söögitoru spasm, oraalne valu, refluks gastrit, retroperitoneaalne fibroos, süljenäärmete häired, hammaste haprus	Äge pankreatiit, terminaalne ileiit
Maksa ja sapiteede häired		Hüperbilirubineemia,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Maksafunktsiooni test normist kõrvalekalduv, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroom, naha hüperpigmentatsioon, lööve, naha kuivus, nahasügelus, alopeetsia,	Hüperhidroos, aknelaadne dermatiit, erüteem, eksfoliatiivne lööve, pigmentatsiooni häire, naha värvimuutus, allergiline dermatiit, verevalum, hüpertrihhoos, suurenenud kalduvus verevalumitele, küünte atrofia, nekrolüütiline migreeruv erüteem, öine higistamine, purpur, naha eksfoliatsioon, naha reaktsioonid	Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, valgustundlikkus, küünte kahjustused

Organsüsteemi klass ^a	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv / väga harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihaste ja luustiku valu	Valu jäsemetes, lihaskrambid, liigesvalu, lihaste nõrkus, seljavalu, kaelavalu, luuvalu, liigete turse, ebamugavustunne jäsemetes, lihaste pingsus	Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		Neerupuudulikkus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, glomerulaarfiltratsioon kiiruse vähenemine, suurenenud vere urea	Toksiline nefropaatia, neerukahjustus, vere kreatiniini sisalduse vähenemine, pollakisuuria, vere kreatiniini sisalduse suurenemine, hematuuria, oliguuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Ereksioonihäired, rindade hellus, rinnanibude valulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, asteenia	Limaskestast põletik, kaalulangus, palavik, perifeersed tursed, külmatunne	Mitme organi puudulikkus, sooritusvõime vähenemine, valu, ödeem/turse, valu rinnus, generaliseerunud tursed, näo turse, lokaalne paistetus, lokaalne turse, kehakaalu suurenemine, varajane täiskõhutunne, ebamugavustunne rindkeres, külmatunne, süstekoha reaktsioon, halb enesetunne	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kontusioon, ravi viga	
^a Kõrvaltoimed on organsüsteemi klassis (<i>Investigations system organ class, SOC</i>) paigutatud kliiniliselt sobivatesse organsüsteemi klassidesse sihtorgani järgi. Erinevad MeDRA poolt eelistatud terminid, mida loeti kliiniliselt sarnasteks, on grupeeritud ühte terminisse. ^b sealhulgas sarvkesta epiteeli defekt, sarvkesta erosioon, sarvkesta lesioon, sarvkesta läbipaistmatus, sarvkesta perforatsioon, keratiit, tähniline keratiit, haavandiline keratiit, limbaalsete tüvirakkude defitsiit, nägemisteravuse langus, nägemisvaegus, ähmane nägemine.				

Muud kliinilised uuringud Teysuno kohta kombinatsioonis tsisplatiiniga

Ehkki Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi uuringud viidi läbi Jaapanis, kasutades sellest režiimist erinevaid annuseid ja annustamise graafikuid, on nende uuringute ohutusprofiilid sarnased. Kõige sagedasemad toksilisused olid hematoloogiline, gastrointestinaalne, väsimus ja anoreksia.

Turuletulekujärgsed kogemused maovähiga patsientidel

Jaapanis ravitud kaugelearenenud maovähiga 4177 patsiendil, kellele anti Teysuno't, oli turustamisjärgse ohutuse jälgimise uuringu tulemus üldiselt sarnane selles režiimis nähtuga ning Jaapani registreerimisega seotud uuringutes leituga (so peamisteks toksilisusteks olid leukotsütopeenia, anoreksia ja iiveldus/oksendus).

Teysuno ohutus metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, kellel ei ole käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu võimalik jätkata ravi teise fluoropürimidiiniga

Kohortuuringus, 200 soliidtuumoriga patsiendiga, võis 53-st metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendist koosnevas alarühmas enamik patsiente (92%), kellel tekkis kapetsitabiini või 5-FU korral kardiotoksilisus, ohutult minna üle S-1-le ja jätkata ravi, korduv toksilisus (1. aste) esines 8%-l. Teised kõrvalnähtud selles alarühmas ravi ajal S-1-ga olid 3. kuni 4. astme hematoloogiline toksilisus 8%-l ja 2. kuni 4. astme mittehematoloogilised kõrvalnähtud 36%-l (neuropaatia 15%, infektsioon 7%, trombemboolia juhud 6%, diarröa 4%, iiveldus 2%, käe-jala sündroom 2%).

Hollandi kolorektaalvähi registri (PLCRC) põhjal tehtud retrospektiivses kohortuuringus 47-l metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kes viidi üle ravile S-1-ga kapetsitabiini põhjustatud käe-jala sündroomi (n = 36) või kardiotoksilisuse (n = 10) tõttu, vähenes käe-jala sündroomi

raskusaste või kadus sündroom täielikult S-1-ga ravi ajal ja korduvast kardiotoksilisusest ei teatatud ühelgi 10 patsiendist, kes viidi üle kardiaalsete kõrvalnähtude tõttu ravile S-1-ga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Toksilisus silmadele

Raviga seonduva okulaarse toksilisuse kõrvaltoimed on jaotatud järgmiselt. Ainsaks kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimeks oli nägemisteravuse langus.

- Nägemishäirete hulka kuuluvateks kõrvaltoimeteks on ähmane nägemine, diploopia, fotopsia, nägemisteravuse langus ja pimedus;
- Pisaravoolu häirete hulka kuuluvateks kõrvaltoimeteks on suurenenud pisaravool, kuivsilmsus ja omandatud dakrüostenoos;
- Silmakahjustuste hulka kuuluvateks kõrvaltoimeteks on silmade sügelus, okulaarne hüperemia, silmade ärritus, silma häire ja silmas oleva võõrkeha aisting.

Neuropaatia

Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga ravitud patsientide puhul on teatatud tsentraalsest ja perifeersest neuropaatiast. Perifeerse neuropaatia hulka kuuluvad järgmised teatatud kõrvaltoimed: Perifeerne sensoorne neuropaatia, paresteesia, hüpesteesia, perifeerne neuropaatia, polüneuropaatia, neurotoksilisus ja düsesteesia.

Eriühmad

Eakad (vt lõik 4.2)

Ohutuse võrdlus 71 patsiendil vanuses ≥ 70 aastat (eakad) ja 450 patsiendil vanuses < 70 aastat, kes said kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga uuringus FLAGS, näitas, et kõigi 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete sagedus (vastavalt 62% ja 52%), kõigi tõsiste kõrvaltoimete sagedus (vastavalt 30% ja 19%) ja ravimi enneaegse ärajätmise määr nii Teysuno kui ka tsisplatiini (vastavalt 21% ja 12%) kõrvaltoimete tõttu olid suuremad patsientidel vanuses ≥ 70 aastat. Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitab, et 5-FU süsteemne saadavus kaldub samuti vanusega tõusma, kuid suurenemise ulatus jäi individuaalsete variatsioonide piiresse. Need vanusega seotud muutused olid seotud muutustega neerufunktsioonis, mis ilmnesis kreatiniini kliirensi mõõtmisel (vt lõik 5.2).

Sugu

FLAGS uuringus ei ilmnenu meeste (N=382) ja naiste (N=139) ohutuses kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.2)

Uuringus FLAGS Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi saanud ravi alustamisel kerge neerukahjustusega (CrCl 51 kuni 80 ml/min) 218 patsiendi ja normaalse neerufunktsiooniga (CrCl > 80 ml/min) 297 patsiendi võrdlus näitas, et kerge neerukahjustusega patsientide ja normaalse neerufunktsiooniga patsientide vahel ei ole ohutuses kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustusega patsientidel läbi viidud uuringus mainiti kõigis rühmades kõigi ravitsükli jooksul kõige levinumate kõrvalnähtudena kõhulahtisust (57,6%), iiveldust (42,4%), oksendamist (36,4%), väsimust (33,3%) ja aneemiat (24,2%). Kõnealuselises uuringus said 7 mõõduka neerukahjustusega patsienti ravi Teysuno'ga annuses 20 mg/m² kaks korda ööpäevas ja 7 raske neerukahjustusega patsienti said ravi Teysuno'ga annuses 20 mg/m² üks kord ööpäevas. 1. ravitsükli ei täheldatud mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel annust piiravat toksilisust. Vere ja lümfisüsteemi häireid täheldati kõrvalnähtudena kõigi ravitsükli jooksul mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 28,6% ja 44,4%. 11. ravitsükli tekkinud kõrvalnähu (2. astme kõhulahtisus) tõttu vähendati ühel patsiendil raske neerukahjustusega patsientide rühmas 12. ravitsükli alguses annust 13,2 mg/m²-ni üks kord päevas.

Lapsed

Teysuno't monoterapiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga ei ole lastel uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kõrgeim manustatud Teysuno annus oli 1400 mg; sellel patsiendil tekkis leukopeenia (kolmas aste). Teatud ägedate üleannustamise nähtude hulka kuulusid iiveldus, oksendamine, diarröa, mukosiit seedetrakti ärritus, verejooks, luuüdi supressioon ja hingamispuudulikkus.

Üleannustamise meditsiiniline käsitlus peab hõlmama tavapärasest terapeutilist ja toetavat arstlikku sekkumist, mis on suunatud olemasolevate kliiniliste nähtude korrigeerimisele ja võimalike komplikatsioonide ennetamisele.

Teadaolevaid antidoote üleannustamise puhuks ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvajavastased ained, antimetaboliidid, ATC-kood: L01BC53.

Toimemehhanism

Teysuno on fluoropürimidiinil põhinev suukaudne vähivastane ravimpreparaat. See on kolme toimeaine fikseeritud kombinatsioon, milleks on tegafuur, mis pärast imendumist muundatakse vähivastaseks aineks 5-FU; gimeratsiil, dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) inhibiitor, mis takistab 5-FU lagundamist organismi poolt ja oteratsiil, orotaat-fosforibosüültransferaasi (OPRT) inhibiitor, mis vähendab 5-FU aktiivsust normaalses seedetrakti limaskestas. Tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili kombinatsioon on määratud moolsuhtega 1:0,4:1, sest see on optimaalne 5-fluorouratsiili (5-FU) saadavuse säilitamiseks ning seega säilitab vähivastase toime, vähendades samas üksnes 5-fluorouratsiiliga seostatavat toksilisust.

Tegafuur on hea suukaudse biosaadavusega 5-FU eelravim. Pärast suukaudset manustamist muundatakse tegafuur järk-järgult *in vivo* 5-fluorouratsiiliks, peamiselt CYP2A6 ensüümi vahendusel maksas. 5-fluorouratsiili metaboliseerib maksasensüüm DPD. 5-FU aktiveeritakse rakkudes fosforülatiooni teel aktiivseks metaboliidiks, 5-fluoro-deoksüüridiinmonofosfaadiks (FdUMP). FdUMP ja vähenenud folaat on seotud tümidülaadi sünteesiga, põhjustades kolmekomponentse kompleksi moodustumise, mis omakorda pärsib DNA sünteesi. Lisaks ühendub 5-fluorouridiin-trifosfaat (FUTP) ribonukleinhapetesse, põhjustades RNA funktsioonide katkestuse.

Gimeratsiil pidurdab 5-FU metabolismi, pärssides pöörduvalt ja valikuliselt DPD-d, peamist ensüümi, mis vahendab 5-FU biotransformatsiooni, nii et 5-FU kõrgem kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse väiksema tegafuuri annuse manustamisega.

Loomkatsetes suukaudse manustamise järel levis oteratsiil normaalsetes seedetrakti kudedes kõrgemates kontsentratsioonides, veres ja kasvaja koes leiti märgatavalt madalamaid kontsentratsioone.

Farmakodünaamilised toimed

Annuse järk-järgulise tõstmise uuringus, mis võrdles 5-FU talutavust Teysuno ja tegafuuri + gimeratsiili (ilma oteratsiilita) puhul, ei saavutatud 25 mg/m² annuse taset oteratsiili puudumisel, seoses annust piirava toksilisuse ilmnemisega (kolmanda astme diarröa 2 patsiendil ja südame- ja hingamisseiskus 1 patsiendil) tegafuuri+gimeratsiili kombinatsioonis. 5-fluorouratsiili

farmakokineetiline profiil oteratsiili juuresolekul ja puudumisel oli sarnane.

5-FU maksimaalse plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) keskmised väärtused olid pärast Teysuno manustamist ligikaudu 3 korda kõrgemad kui pärast ainult tegafuuri manustamist, vaatamata 16 korda madalamale Teysuno annusele (50 mg tegafuuri) võrreldes ainult tegafuuriga (800 mg) ning seda seostatakse gimeratsiili poolt DPD pärssimisega. Maksimaalne uratsiili kontsentratsioon vereplasmas püsis 4 tunni jooksul, 48 tunni jooksul pärast annuse manustamist toimus tagasipöördumine lähtetasemele, mis näitab gimeratsiili poolt DPD pärssimise pöörduvust.

Uuring Teysuno mõju kohta südame repolarisatsioonile, mis viidi läbi kaugelearenenud vähiga patsientidel, vastab negatiivse uuringu definitsioonile vastavalt rahvusvahelise kooskõlastamise konverentsi (*International Conference on Harmonisation, ICH*) juhiste. Järjepidevat seost QTcF-intervalli absoluutsete väärtuste või lähteväärtuste muutuse ja Teysuno komponentide maksimaalse plasmakontsentratsiooni vahel ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esimese faasi uuring rakendas kasutatavaks režiimiks Teysuno ja tsisplatiini kogused vastavalt 30 mg/m² ja 60 mg/m² (ilmnenud annust piiravaks toksilisuseks (DLT) olid väsimus ja diarröa ning dehüdratsioon); 25 mg/m² ja 60 mg/m²; ning 25 mg/m² ja 75 mg/m². Vaatamata viimases koguses annust piirava toksilisuse puudumisele, tsisplatiini annust üle 75 mg/m² ei tõstetud.

III faasi FLAGS uuringu esimeses tsüklis puudus ilmne seos 5-FU kontsentratsioonikõvera aluse pinna (Teysono/tsisplatiini kombinatsioon) ja 5-FU kontsentratsiooni (5-FU/tsisplatiini kombinatsioon) ning üldise elulemuse või progressioonivaba elulemuse tulemusnäitajate vahel.

Teysono komponentide ja nende metaboliitide farmakokineetika hindamiseks neerufunktsiooni kahjustusega vähipatsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga vähipatsientidega viidi läbi I faasi uuring, mille käigus mõõdeti kasvajakasvatuse toimet kasvaja parima üldise ravivastuse põhjal. Enamikul patsientidel (70,4%) oli parim ravivastus haiguse stabiliseerumine (vastavalt uuringu läbiviija hinnangule RECIST-kriteeriumide alusel), 29,6% patsientidest oli parim üldine ravivastus haiguse progresseerumine. Esimeses ravitsüklis ei täheldatud annust piiravat toksilisust.

Kaugelearenenud maovähk:

Andmed mitmekeskuselisest, mitmerahvuselisest (välja arvatud Aasia), randomiseeritud, kontrolliga ja avatud III faasi kliinilisest uuringust (FLAGS) toetavad kaugelearenenud maovähiga patsientide raviks Teysuno kasutamist kombinatsioonis tsisplatiiniga. Selles uuringus valiti juhuslikult 521 patsienti, keda raviti Teysuno (25 mg/m² suukaudselt kaks korda ööpäevas 21 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood) ja tsisplatiiniga (75 mg/m² veenisisesse infusioonina üks kord 4 nädala jooksul) ning 508 patsienti, keda raviti 5-fluorouratsiiliga (1000 mg/m²/24 tunni jooksul pideva intravenoosse infusioonina 1. kuni 5. päevani, mida korrati iga 4 nädala järel) ja tsisplatiiniga (100 mg/m² veenisisesse infusioonina 1. päeval, mida korrati iga 4 nädala järel). Patsientide näitajad on ära toodud tabelis 10.

Tabel 10: FLAGS uuringu patsientide demograafilised ja ravieelsed näitajad

	Teysono + tsisplatiin 75 mg/m² (N=521)	5-FU + tsisplatiin 100 mg/m² (N=508)
Sugu, n (%)		
Mees	382 (73)	347 (68)
Naine	139 (27)	161 (32)
Vanus, aastates		
Mediaan (vahemik)	59 (18–83)	60 (20–85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rass, n (%)		
Valge	447 (86)	438 (86)
Must või afroameerika	5 (1,0)	7 (1,4)
Aasia	4 (0,8)	4 (0,8)
Ameerika indiaani või Alaska päritolu	4 (0,8)	6 (1,2)
	61 (12)	53 (10)

Muud		
ECOG sooritusvõime staatus, n (%)		
0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Peamise kahjustuse asukoht, n (%)		
Kõht	438 (84)	417 (82)
Mao-söögitoru ühendus	82 (16)	88 (17)
Mõlemad	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastaatilised haigused, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 metastaasi kohta	340 (65)	327 (64)

Üldise elulemuse esmase tulemusnäitaja osas ei olnud Teysuno kombinatsioonis tsisplatiiniga halvem 5-fluorouratsiilist kombinatsioonis tsisplatiiniga (vt tabel 11). Esmasel analüüsil kestis üldise elulemuse järelkontroll kogu analüüside komplektis 18,3 kuud.

Tabel 11: Üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus FLAGS uuringus

Tulemusnäitaja Populatsioon	Teysono + tsisplatiin		5-FU + tsisplatiin		Riskisuhe [95% CI]
	N	Mediaan [95% CI], kuud	N	Mediaan [95% CI], kuud	
Üldine elulemus					
Ravikavatsuslik (ITT)	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Kogu analüüsitav kogum	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Progressioonivaba elulemus					
Kogu analüüsitav kogum	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = usaldusintervalli arvutus; kogu analüüside komplekt = kõik ravitud patsiendid randomiseeritud, jaotuse järgi analüüsitud (esmase analüüsi populatsioon)

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Teysuno kohta läbi viidud uuringute tulemusi mao adenokartsinoomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Metastaatiline kolorektaalvähk pärast Teysuno'le üleminekut, kui teise fluoropürimidiiniga ravi jätkamine ei olnud võimalik käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu.

Euroopa kohortuuringus, milles 200 patsienti viidi kardiotoksilisuse tõttu ravilt 5-FU või kapetsitabiiniga üle ravile Teysuno'ga, on metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide alarühm (n = 53). Selles alarühmas saadi enamik patsiente (92%) ohutult üle viia ravile Teysuno'ga ja jätkata ravi olenemata ravi kombinatsioonidest, korduvat kardiotoksilisust esines 8%-l (kõik juhud 1. aste). Niisuguse üleminekuga oli 100%-l patsientidest võimalik lõpetada plaanitud keemiaravi. Lisaks oli metastaatilise haigusega kolorektaalvähiga patsientide mediaanne üldine elulemus 26 kuud (95% CI 22...31) ja viie aasta elulemus 12%.

Hollandi kolorektaali registri (PLCRC) põhjal tehtud retrospektiivses kohortuuringus 47-l metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kes viidi üle ravile S-1-ga kapetsitabiini põhjustatud käe-jala sündroomi (n = 36) või kardiotoksilisuse (n = 10) tõttu, oli mediaanne aeg ravi alustamisest kapetsitabiiniga kuni dokumenteeritud haiguse progresseerumiseni pärast ravi alustamist S-1-ga 414 päeva (95% usaldusvahemik 332...568 päeva).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Teysono kombinatsioonis tsisplatiiniga ühe ja mitmekordse annuse farmakokineetikat hinnati kolmes uuringus. Viidi läbi 18 täiendavat farmakokineetika uuringut, kus kasutati monoterapiiana vastavat režiimi. Kõik uuringud viidi läbi kasvaja-patsientidel.

Imendumine

Pärast Teysuno ühekordset manustamist inimesele annuses 50 mg (väljendatuna tegafuuri sisaldusena; ligikaudu 30 mg/m² kehapindala 1,56 kuni 2,10 m² alusel tüüpilisele patsiendile; N=14) oli Teysuno komponentide tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili mediaanne T_{max} (aeg maksimaalse kontsentratsioonini) vastavalt 0,5, 1,0 ja 2,0 tundi ning AUC_{0-inf} (kontsentratsioonikõvera alune pindala) ja C_{max} (maksimaalne plasmakontsentratsioon) keskmine ± standardhälve (SD) olid 14595 ± 4340 ng.h/ml ja 1762 ± 279 ng/ml tegafuuri, 1884 ± 640 ng.hr/ml ja 452 ± 102 ng/ml gimeratsiili, 556 ± 281 ng.h/ml ja 112 ± 52 ng/ml oteratsiili puhul. 5-FU mediaanne T_{max} oli 2,0 tundi, keskmine AUC_{0-inf} ja C_{max} olid vastavalt 842 ± 252 ng.h/ml ja 174 ± 58 ng/ml. Tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili ja 5-FU tasemed olid mõõdetavad 10 tunni jooksul manustamisest. 30 mg/m² annuste manustamise järel saavutatakse tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili püsikontsentratsioonid hiljemalt 8. päeval.

Pärast mitme annuse manustamist (30 mg/m², väljendatuna tegafuuri sisaldusena, kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul; N=10), oli keskmine tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili T_{max} vastavalt 0,8; 1,0 ja 2,0 tundi ning AUC_(0-12h) ja C_{max} vastavad keskmised ± standardhälve (SD) olid 19967 ± 6027 ng.h/ml ja 2970 ± 852 ng/ml tegafuuri, 1483 ± 527 ng.h/ml ja 305 ± 116 ng/ml gimeratsiili ja 692 ± 529 ng.h/ml ja 122 ± 82 ng/ml oteratsiili puhul. 5-FU mediaanne T_{max} oli 2,0 tundi ja keskmine AUC_(0-12h) ja C_{max} olid vastavalt 870 ± 405 ng.h/ml ja 165 ± 62 ng/ml.

Teysuno manustamine täis kõhuga põhjustas AUC_{0-inf} vähenemise oteratsiili puhul ligikaudu 71% võrra ja gimeratsiili puhul ligikaudu 25% võrra, võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Samaaegne prootonpumba inhibiitori (PPI) manustamine vähendas toidu mõju oteratsiili farmakokineetilisele profiilile, kuid ebapiisavalt, et toidu mõju täielikult välistada. 5-FU manustamisel täis kõhuga vähenes AUC_{0-inf} 15%, võrreldes tühja kõhuga ja tegafuuri süsteemset saadavust toit ei mõjutanud (mis näitab seega toidu mõju puudumist).

5-FU keskmine AUC_{0-inf} ja C_{max} olid pärast Teysuno manustamist (50 mg, väljendatuna tegafuuri sisaldusena) ligikaudu 3 korda suuremad kui pärast ainult tegafuuri manustamist (800 mg), samas olid pärast Teysuno manustamist 5-FU metaboliidi α-fluoro-β-alaniini (FBAL) AUC_{0-inf} ja C_{max} väärtused ligikaudu 15 kuni 22 korda madalamad kui pärast tegafuuri manustamist.

Teysuno oteratsiili komponent ei mõjutanud 5-FU, tegafuuri, gimeratsiili, α-fluoro-β-alaniini (FBAL) ega uratsiili farmakokineetilisi profiile. Gimeratsiili komponent ei mõjutanud tegafuuri farmakokineetilist profiili.

Jaotumine

Oteratsiil, gimeratsiil, 5-FU ja tegafuur olid valkudega seotud vastavalt 8,4%, 32,2%, 18,4% ja 52,3%. 0,1 kuni 1,0 µg/ml oteratsiili, gimeratsiili ja 5-FU ja 1,2 kuni 11,8 µg/ml tegafuuri sisaldusel ei olnud valkude sidumine inimese seerumis kontsentratsioonist sõltuv.

Kliinilised andmed Teysuno radioaktiivselt märgistatud komponentide jaotuse kohta puuduvad. Ehkki andmeid Teysuno veenisisesest kasutamise kohta inimestel ei ole, võib jaotusruumala ligikaudselt hinnata ilmse jaotusruumala ja uriiniga eritumise andmete järgi, mis on tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili puhul vastavalt 16 l/m², 17 l/m² ja 23 l/m².

Biotransformatsioon

Tegafuuri peamine metaboolne rada on biotransformatsioon 5-fluorouratsiiliks CYP2A6 vahendusel maksas, sest gimeratsiil oli stabiilne inimese maksa homogenaadis (S9 fraktsioon) adensiin-3'-fosfaadi 5'-fosfosulfaadi liitiumsoolaga (PAPS; sulfotransferaasi kaasfaktor) või nikotiinamiid-adeniindinukleotiid-fosfaadis (NADPH). Tuginedes *in vitro* uuringute tulemustele lagundatakse maohapetega osa oteratsiilist mitte-ensümaatilisel 5-asauratsiiliks (5-AZU) ning muundatakse seejärel seedetraktis tsüaanuurhappeks (CA). 5-asauratsiil ja tsüaanuurhape ei pärsi OPRT ensüümi aktiivsust. Madala läbilaskvuse tõttu metaboliseerub maksas ainult väike kogus oteratsiili. Inimese maksa mikroosomide kasutusega *in vitro* hinnang näitas, et ei tegafuur, gimeratsiil ega

oteratsiil ei avaldanud mingit olulist pärssivat mõju testitud tsütokroomi P450 isoensüümide aktiivsusele (so CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4).

Inimese hepatotsüütide primaarsete kultuuride kasutusega *in vitro* hinnang näitas, et tegafuuril (0,7...70 µM), gimeratsiilil (0,2...25 µM) ja oteratsiilil (0,04...4 µM) oli vähene või puudus induktiivne mõju CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4/5 metaboolsele tegevusele.

Uratsiili plasmakontsentratsioonide kasutamisel DPD aktiivsuse hindamiseks ei ilmnenud kliinilistes uuringutes pärast ühe 800 mg annuse tegafuuri manustamist märgatavaid muutusi uratsiili plasmakontsentratsioonis, samas kui pärast ühekordse 50 mg annuse Teysuno manustamist tõusid uratsiili kontsentratsioonid vereplasmas märkimisväärselt (mis näitab DPD pärssimist gimeratsiili poolt). Nii ühe annuse Teysuno (50 mg) kui mitme annuse (30 mg/m² kaks korda ööpäevas) manustamise järgselt inimesele ilmnedid maksimaalsed uratsiili kontsentratsioonid, mis näitavad DPD pärssimist, ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Sarnast inhibitsiooni täheldati ühekordse ja mitmekordse manustamise järel. Uratsiili plasmakontsentratsioonide tagasipöördumine ravielsele toimus umbes 48 tundi pärast manustamist, mis näitab gimeratsiili poolt DPD pärssimise pöörduvust.

Eliminatsioon

Inimesel pärast Teysuno manustamist (tegafuuri sisaldusega, 5-FU eelravim) vaadeldud 5-FU terminaalse eliminatsiooni poolestusaeg ($T_{1/2}$) oli pikem (ligikaudu 1,6...1,9 tundi) kui varem teatatud 5-FU veenisisesel manustamise järel (10...20 minutit). Pärast Teysuno ühekordset annust jäid $T_{1/2}$ väärtused tegafuuril 6,7 kuni 11,3 tunni, gimeratsiilil 3,1 kuni 4,1 tunni ja oteratsiilil 1,8 kuni 9,5 tunni piiridesse.

Pärast Teysuno ühekordset manustamist eritati ligikaudu 3,8% kuni 4,2% tegafuurist, 65% kuni 72% gimeratsiilist ja 3,5% kuni 3,9% oteratsiilist muutumatul kujul uriiniga. Metaboliitide hulgas, 9,5% kuni 9,7% manustatud tegafuurist eritati uriiniga 5-FU kujul ja ligikaudu 70% kuni 77% FBAL kujul, mis moodustab ligikaudu 83% kuni 91% manustatud Teysuno annusest (tegafuur + 5-FU + FBAL kokku). Pärast Teysuno manustamist ei avaldanud gimeratsiil tegafuuri, FBAL ja 5-FU renaalsete kliirensile mõju võrreldes ainult tegafuuri manustamise järgse kliirensiga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Esimese faasi uuringus Jaapanis, kus kasutati 5 annustamise rühma, kus annused jäid vahemikku 25 kuni 200 mg/keha kohta, esines annusele proportsionaalne tegafuuri, gimeratsiili, oteratsiili saadavuse tõus. Ehkki 5-FU saadavuse tõus kaldus olema suurem, kui tõusva tegafuuri annusega proportsioonis.

Farmakokineetika erinevatel populatsioonidel

Teysono komponentide ja metaboliitide populatsiooni farmakokineetika analüüs hindas 315 patsiendil erinevate tegurite mõju, sealhulgas sugu, vanus, toitumine, etnilisus (europiidne *versus* mongoliidne rass), neerufunktsioon ja maksafunktsioon. Neerufunktsioon, mida näitab kreatiniini kliirens, oli primaarne faktor, mis mõjutas gimeratsiili ja 5-fluorouratsiili saadavust. Kui neerufunktsioon halvenes, tõusis 5-fluorouratsiili tasakaalukontsentratsiooni ekspositsioon. Analüüs näitas ka, et vanuse kasvamisega ilmnedid Teysuno farmakokineetika muutumise trend oli mõõdetud kreatiniini kliirensi järgi seoses neerufunktsiooniga.

Neerukahjustus

Teysono monoterapia esimese faasi uuringus, kus uuriti komponentide ja metaboliitide farmakokineetikat normaalse ja kahjustatud neerufunktsiooniga, kerge neerukahjustusega patsientidel (CrCl 51...80 ml/min)), kes said sama monoterapiat annusega 30 mg/m² kaks korda ööpäevas (monoterapias maksimaalselt talutav annus) ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (CrCl >80 ml/min) tõusis keskmine 5-FU AUC_{0-inf} võrreldes normaalsete patsientidega. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (CrCl 30...50 ml/min) keda raviti vähendatud annusega 20 mg/m² kaks korda päevas, ei ilmnedid võrreldes normaalse grupiga keskmise 5-fluorouratsiili AUC_{0-inf} märkimisväärselt tõusu. Selles uuringus 5-FU saadavuse tõus kerge neerukahjustusega patsientidel koos

populatsiooni farmakokineetika analüüsi simulatsiooni tulemustega viitavad sellele, et Teysuno annusega 25 mg/m² kaks korda ööpäevas kerge neerukahjustusega patsientidel võib saavutada plasmas 5-FU kontsentratsiooni taseme, mis sarnaneb sellega, mis saadi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel keda raviti monoterapiaga 30 mg/m² kaks korda ööpäevas ja samuti mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellele manustati 20 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Pärast Teysuno vähendatud annuse 20 mg/m² manustamist üks kord ööpäevas raske neerukahjustusega patsientidele (CrCl <30 ml/min) olid 5-FU ühekordse annuse AUC_{0-inf} ja mitmekordse annuse AUC_{0-τ} väärtused raske neerukahjustusega patsientide rühmas ligikaudu kaks korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientide rühmas, kellele manustati Teysuno't 30 mg/m² kaks korda ööpäevas. Seega võib eeldada, et 5-FU ööpäevane süsteemne saadavus on kõnealustes ravirühmades võrreldav, sest ööpäevane süsteemne saadavus raske neerukahjustusega patsientide rühmas põhineb Teysuno manustamisel üks kord ööpäevas, samas kui 5-FU ööpäevane süsteemne saadavus normaalse neerufunktsiooniga patsientidel põhineb Teysuno manustamisel kaks korda ööpäevas. Samas peab märkima, et 5-FU süsteemne saadavus võib raske neerukahjustusega patsientidel varieeruda ja olla oodatust suurem seoses kõnealustel patsientidel esineva neerufunktsiooni ebastabiilsusega.

Maksakahjustus

Pärast Teysuno ühekordset või korduvat manustamist 30 mg/m² kaks korda ööpäevas kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele, ei erinenud 5-FU, tegafuuri, gimeratsiili või oteratsiili AUC oluliselt normaalse maksafunktsiooniga patsientide omast. Pärast ühekordset manustamist olid 5-FU ja gimeratsiili C_{max} raske maksakahjustusega rühmas oluliselt madalamad kui normaalse maksafunktsiooniga rühmas, kuid pärast korduvat manustamist seda erinevust ei täheldatud.

Etmilised erinevused

Esimese faasi uuring uuris Teysuno monoterapiat farmakokineetikat mongoliidsetel (Hiina/Malai) ja europiidsetel (USA) patsientidel. Võrreldes europiidse rühmaga oli mongoliidse rühma patsientidel madalam CYP2A6 aktiivsus, mis oli kooskõlas kõrgema tegafuuri AUC₀₋₁₂ ja pikema T_{1/2}-ga. Gimeratsiili ja uratsiili AUC₀₋₁₂ väärtused olid kahe rühma vahel võrreldavad, viidates sellele, et DPD inhibitsioon on mongoliidsetel ja europiidsetel rühmal sarnane. 5-FU saadavus ei olnud kahe rühma vahel statistiliselt oluliselt erinev. Oteratsiili AUC₀₋₁₂ mongoliidsetes rühmas oli ligikaudu pool europiidse rühma omast, ehkki selline erinevus ei olnud suurte individuaalsete erinevuste tõttu statistiliselt märkimisväärne.

Jaapani patsientide uuringud viitavad CYP2A6*4 polümorfismi mõjule Teysuno farmakokineetikas. Kuigi CYP2A6 teiseid seostatakse tegafuuri farmakokineetilise varieeruvusega, on gimeratsiili kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), mida mõjutab renaalne funktsioon, 5-FU farmakokineetilises varieeruvuses peamiseks determineerivaks teguriks. III faasi (FLAGS) uuringus oli CYP2A6*4 alleeliga patsientidel tegafuuri kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) oluliselt kõrgem kui märkimisväärseid erinevusi 5-FU kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja kõrvaltoimete osas ei leitud. Seetõttu Aasia ja Lääne rahvaste vahelised CYP2A6 polümorfismi erinevused ei näi olevat populatsioonidevahelise MTD erinevuste peamine determineeriv tegur. Piiratud andmed, mis on saadaval Teysuno'ga ravitud Jaapani CYP2A6*4/*4 genotüübiga patsientide kohta, viitavad siiski 5-FU taseme märkimisväärsele vähenemisele selles alampopulatsioonis. Selles alampopulatsioonis soovitud annustamise kohta puuduvad. CYP2A6*4 alleel on europiidsetes populatsioonides harvaesinev.

Lapsed

Teysuno farmakokineetilisi uuringuid lastel läbi viidud ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva manustamise toksilisuse uuringud rottidel, koertel ja ahvidel näitasid muutusi, mida tüüpiliselt seostatakse vähivastaste ravimpreparaatide manustamisega, avaldades populatsioonidele tsütotoksilisi mõjusid nagu kiiresti jagunevad rakud, aneemia, immuun- ja seedesüsteemi

funktsioonide langus, spermatogeneesi häired ja isas- ning emasloomade reproduktiivsete organite atroofia.

Teysuno'ga ravi põhjustas rottidel (keratoos taldadel) ja koertel (naha koorumine ja erosioonid) erinevaid nahanähte. Lisaks täheldati korduval manustamisel koertel naha ja silmade hüperpigmentatsiooni ning sarvkesta läbipaistmatust ja rottidel katarakte. Need muutused olid pöörduvad.

Teysuno ei mõjuta rottidel isaste ega emaste fertiilsust; siiski manustamine ükskõik millisel ajal viljastumisjärgselt põhjustas rottide ja küülikute loodetel mitmeid väliseid, siseelundite ja luustiku kõrvalekaldeid. Seepärast on kliiniliste annustega arenguhäireid põhjustava toksilisuse risk kõrge, peamiselt seoses tegafuuriiga (5-FU) ja vähemal määral oteratsiiliga.

Teysuno ei olnud ei rottide ega hiirte puhul kantserogeenne. *In vitro* Amesi testis uurimisel ei leitud Teysuno mutageensust Teysuno oli *in vitro* Hiina hamstri kopsurakkudes klastogeense toimega ja *in vivo* hiire luuüdis nõrgalt klastogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Naatriumlaurüülsulfaat
Talk

Trükitint

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)
Karnaubavaha
Pleegitatud šellak
Glütserüülmonooleaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks PCTFE/PVC/Al läbipaistmatu blister sisaldab 14 kapslit. Üks pakend sisaldab 42, 84 või 126 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast kapslite käsitlemist tuleb käed pesta.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/669/001
EU/1/11/669/002
EU/1/11/669/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. märts 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. november 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg tegafuuri, 5,8 mg gimeratsiili ja 15,8 mg oteratsiili (monokaaliumina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga kõvakapsel sisaldab 93,6 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel)

Kapslil on läbipaistmatu valge kapslikeha ja läbipaistmatu pruun kapslikaas, mille peale on halli värviga trükitud "TC448".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Teysuno on täiskasvanutel näidustatud:

- kaugelearenenud maovähi raviks manustatuna kombinatsioonis tsisplatiiniga (vt lõik 5.1);
- monoteraapiana või kombinatsioonis oksaliplatiini või irinotekaaniga koos bevatsizumabiga või ilma metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, kellel ei ole võimalik ravi jätkata teise fluoropürimidiiniga adjuvantravi või metastaaside ravi ajal tekkinud käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Teysuno't tohib välja kirjutada ainult kvalifitseeritud arst, kes on kogunud kasvaja patsientide ravis kasvajakasvatuste ravimitega.

Patsientidele tuleb ambulatoorselt väljastada antiemeetiliste ja diarröavastaste ravimite retseptid.

Patsiendi kehapindala tuleb uuesti arvutada ja Teysuno annust tuleb vastavalt kohandada, kui patsiendi kehakaal tõuseb või langeb $\geq 10\%$ võrra eelnevalt kasutatud kehapindala kalkulasioonist ning muutus ei ole selgelt seotud vedelikupeetusega.

Annustamine

Kombinatsioonravi tsisplatiiniga kaugelearenenud maovähi korral

Teysuno soovitatav standardannus manustatuna kombinatsioonis tsisplatiiniga on 25 mg/m² (väljendatuna tegafuuri sisaldusena) kaks korda ööpäevas, hommikul ja õhtul 21 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood (üks ravitsükkel). Sellist ravitsükli korratakse iga 4 nädala järel.

Standardsed ja vähendatud Teysuno ja tsisplatiini annused ning Teysuno annused manustamisel kombinatsioonis tsisplatiiniga kalkuleerituna kehapindala järgi (BSA, *Body Surface Area*) on esitatud vastavalt tabelites 1 ja 2.

Soovitatav tsisplatiini annus sellisel režiimil on 75 mg/m² manustatuna veenisisesel infusioonina üks kord 4 nädala jooksul. Tsisplatiini manustamine tuleb 6 tsükli järel lõpetada, jätkates Teysuno

manustamist. Kui tsisplatiini manustamine lõpetatakse enne 6 tsüklit, võib ravi ainult Teysuno'ga jätkata, kui on täidetud uue ravikuuri alustamise kriteeriumid.

Patsiente, kes saavad kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga, tuleb hoolikalt jälgida ning neil tuleb sageli kontrollida laboratoorseid näitajaid, k.a hematoloogilisi, maksa- ja neerufunktsiooni näitajaid ja seerumi elektrolüütidesisaldust. Kui haiguse progresseerub või tekib talumatu toksilisus, tuleb ravi lõpetada.

Ravieelse hüperhüdratsiooni kohta lugege tsisplatiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Teysuno annused kauglearenenud maovähi korral

Tabel 1: Teysuno ja/või tsisplatiini standardannus ja lubatav vähendatud annus kauglearenenud maovähi korral

Ravimpreparaat	Standardannus (mg/m ²)		Vähendatud annus 1 (mg/m ²)		Vähendatud annus 2 (mg/m ²)
Teysuno	25 ^a	→	20 ^a	→	15 ^a
ja/või					
Tsisplatiin	75	→	60	→	45

^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.

Teysuno annuse arvutamine kauglearenenud maovähi korral

Tabel 2: Standardsed ja vähendatud annused arvatuna kehapindala kohta (m²) kauglearenenud maovähi korral

Teysuno annus	Iga annus mg (igal manustamisel) ^a	Ööpäevane koguanus mg ^a	Kapslite arv iga annuse kohta (2 annust ööpäevas)	
			15 mg kapsel ^a (pruun/valge)	20 mg kapsel ^a (valge)
Standardannus^a: 25 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10...2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90...2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70...1,89 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,50...1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30...1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Esimene annuse vähendus^a: kuni 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88...2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63...1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30...1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Teistkordne annuse vähendus^a: kuni 15 mg/m²				
BSA ≥ 2,17 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,67...2,16 m ²	30	60	2	0
BSA = 1,30...1,66 m ²	20	40	0	1
BSA ≤ 1,29 m ²	15	30	1	0

Kehapindala (BSA) arvutada 2 kümnendkoha täpsusega.
^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.

Metastaatilise kolorektaalvähi monoterapia või kombinatsioon oksaliplatiini või irinotekaaniga koos bevatsizumabiga või ilma patsientide raviks, kellel ei ole võimalik ravi jätkata teise fluoropürimidiiniga käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu

Kavandatud annus metastaatilise kolorektaalvähi raviks monoterapiana on 30 mg/m² kaks korda ööpäevas 1. kuni 14. päeval ühenädalase pausiga (± bevatsizumab 7,5 mg/kg 1. päeval). Kombinatsioonraviks (koos oksaliplatiini või irinotekaaniga) on soovitatav 25 mg/m² kaks korda ööpäevas 1. kuni 14. päeval pärast ühenädalast pausi.

Teysuno annused metastaatilise kolorektaalvähi korral

Tabel 3a: Teysono standardannus ja monoterapia vähendatud annused metastaatilise kolorektaalvähi korral

Ravimpreparaat	Standard-annus (mg/m ²)		Vähendatud annus 1 (mg/m ²)		Vähendatud annus 2 (mg/m ²)
Teysono	30 ^a	→	25 ^a	→	20 ^a

^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.

Tabel 3b: Teysono standardannus ja kombinatsioonravi vähendatud annused metastaatilise kolorektaalvähi korral

Ravimpreparaat	Standardannus (mg/m ²)		Vähendatud annus 1 (mg/m ²)
Teysono	25 ^a	→	20 ^{a,e}
ja/või			
Oksaliplatiin ^{b, c, d}	130	→	100 ^e
Irinotekaan ^{c, d}	150–225 ^f	→	g

^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena.
^b Chung K. Y., Saito K., Zergebel C., Hollywood E., Segal M., Saltz L. B. Phase I study of two schedules of oral S-1 in combination with fixed doses of oxaliplatin and bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Oncology*. 2011;81(2):65–72.
^c Winther S. B., Zubcevic K., Qvortrup C., *et al.* Experience with S-1 in older Caucasian patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from an observational chart review. *Acta Oncol.* 2016;55(7):881–885.
^d Österlund P., Kinos S., Pfeiffer P., *et al.* Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multi-centre retrospective observational cohort study. *Manuscript Submitted 2021*.
^e Winther S. B., Liposits G., Skuladottir H., *et al.* Reduced-dose combination chemotherapy (S-1 plus oxaliplatin) versus full-dose monotherapy (S-1) in older vulnerable patients with metastatic colorectal cancer (NORDIC9): a randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(5):376–388.
^f Sobivaim irinotekaani annus ei ole teada ja kasutatakse koos Teysono'ga vahemikus 150...250 mg/m², asjakohaseim kogemus on irinotekaani annusega 180...200 mg/m².
^g Soovitust ei ole võimalik anda ja annuse vähendamine sõltub algannusest.

Teysuno annuse arvutamine metastaatilise kolorektaalvähi korral

Tabel 4: Standard- ja vähendatud annused arvutatuna kehapindala kohta (m²) metastaatilise kolorektaalvähi korral

Teysono annus	Iga annus mg (igal manustamisel) ^a	Ööpäevane koguanus mg ^a	Kapslite arv iga annuse kohta (2 annust ööpäevas)	
			15 mg kapsel ^a (pruun/valge)	20 mg kapsel ^a (valge)
Standardannus^a: 30 mg/m²				
BSA ≥ 2,30 m ²	70	140	2	2
BSA = 2,10...2,29 m ²	65	130	3	1
BSA = 1,90...2,09 m ²	60	120	0	3
BSA = 1,70...1,89 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,50...1,69 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,30...1,49 m ²	40	80	0	2
BSA ≤ 1,29 m ²	35	70	1	1
Esimene annuse vähendus^a: kuni 25 mg/m²[#]				
BSA ≥ 2,30 m ²	60	120	0	3
BSA = 2,10...2,29 m ²	55	110	1	2
BSA = 1,90...2,09 m ²	50	100	2	1
BSA = 1,70...1,89 m ²	45	90	3	0

BSA = 1,50...1,69 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,30...1,49 m ²	35	70	1	1
BSA ≤ 1,29 m ²	30	60	2	0
Teistkordne annuse vähendus^a: kuni 20 mg/m²				
BSA ≥ 2,13 m ²	45	90	3	0
BSA = 1,88...2,12 m ²	40	80	0	2
BSA = 1,63...1,87 m ²	35	70	1	1
BSA = 1,30...1,62 m ²	30	60	2	0
BSA ≤ 1,29 m ²	20	40	0	1
Kehapindala (BSA) arvutada 2 kümnendkoha täpsusega. ^a Väljendatuna tegafuuri sisaldusena. Kwakman J. J. M. <i>et al.</i> Randomized Phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colon cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer group, <i>Annals of Oncology</i> 2017, 28; (6): 1288–93. [#] 25 mg/m ² on standardannus kombinatsioonravi puhul oksaliplatiini või irinotekaaniga.				

Kohandused ravi ajal

Üldine

Teysuno manustamisega kaasneva toksilisuse puhul peab rakendama sümptomaatilist ravi ja/või katkestama ravi või vähendama annust. Teysuno'ga ravitavaid patsiente peab riskidest informeerima ning andma neile juhised võtta keskmiste või raskete toksilisuse nähtude ilmnemisel kohe ühendust arstiga.

Toksilisuse tõttu ära jäänud annuseid ei asendata ja kui patsient pärast annuse võtmist oksendab, siis seda annust ei asendata.

Kui Teysuno annust on kord vähendatud, ei tohi seda uuesti suurendada.

Teysuno annuse muutmise kriteeriumid

Toksilisusest tingitud annuse kohandamine tuleb teha vastavalt tabelitele 1, 3, 5, 6 ja 7. Toksilisuse korral on iga ravimpreparaadi kohta lubatud rakendada maksimaalselt kaht järjestikust annuse vähendust, nagu kirjeldatud tabelis 1 kaugelearenenud maovähi kohta ja tabelis 3 metastaatilise kolorektaalvähi kohta. Iga annuse vähendamise tulemusel väheneb annus ligikaudu 20%...25%.

Kaugelearenenud maovähi puhul igal annuse tasemel manustatavate Teysuno kapslite arv on toodud tabelis 2.

Metastaatilise kolorektaalvähi puhul igal annuse tasemel manustatavate Teysuno kapslite arv on toodud tabelis 4. Miinimumkriteeriumeid ravi taasalustamiseks Teysuno'ga vt tabel 8.

Toksilisusest tingitud Teysuno annuste kohandusi kombinatsioonis tsisplatiiniga on võimalik teha kahel viisil.

4-nädalase ravitsükli ajal

Teysuno't tuleb manustada ainult iga tsükli 1. kuni 21. päevani, st 22. kuni 28. tsükli päeval ravimit manustada ei tohi. Ravitsükli vahel jäänud päevade kohta toksilisuse tõttu võtmata jäänud annuseid ei asendata.

Ravitsükli ajal tuleb muuta iga üksiku ravimpreparaadi annust, mille kohta eeldatakse, et see on põhjuslikus seoses toksilisusega, kui sellist vahet on võimalik teha. Kui eeldatakse, et mõlemad ravimpreparaadid põhjustavad toksilisust või kui neid ei ole võimalik eristada, tuleb kummagi annust vähendada vastavalt soovitatava annuse vähendamise graafikule.

Järgnevate ravitsüklike alustamine

Kui Teysuno või tsiplatini osas on näidustatud ravi edasilükkamine, siis tuleb edasi lükata mõlema ravimpreparaadi manustamine, kuni mõlema osas on täidetud taasalustamise tingimused, välja arvatud juhul kui ühe ravimpreparaadi manustamine on jäädavalt lõpetatud.

Teysuno annuse kohandamine üldiste kõrvaltoimete tõttu, v.a hematoloogilise ja renaalse toksilisuse puhul.

Tabel 5: Teysuno annuse vähendamise graafik raviga seotud üldise toksilisuse tõttu, v.a hematoloogiline ja renaalne toksilisus

Toksilisuse astmed ^a	Teysuno annuse muudatused 21-päevase ravitsükli jooksul	Teysuno annuse reguleerimine järgmise annuse / järgmise tsükli jaoks
Aste 1		
Iga esinemine	Jätkata ravi samade annustega	Puudub
Aste 2^{b,c}		
Iga esinemine	Katkestada ravi kuni astme 0 või 1 saavutamiseni	Puudub
Aste 3 või kõrgem^c		
Esmane esinemine	Katkestada ravi kuni astme 0 või 1 saavutamiseni	Vähendada eelmiselt tasemelt 1 annuse taseme võrra
Teine esinemine	Katkestada ravi kuni astme 0 või 1 saavutamiseni	Vähendada eelmiselt tasemelt 1 annuse taseme võrra
Kolmas esinemine	Lõpetada ravi	Lõpetada ravi
^a Vastavalt vähiravi hindamise programmi kõrvaltoimete terminoloogia üldistele kriteeriumidele (CTCAE), USA riiklik vähiinstituut (<i>US National Cancer Institute</i>), versioon 3.0. ^b Astme 2 iivelduse ja/või oksendamise korral tuleb enne Teysuno'ga ravi katkestamist kasutada optimaalset antiemeetilist ravi. ^c Raviarsti äranägemisel võivad patsiendid kõrvaltoimete ilmnemisel (astmest sõltumata) jätkata ravi ilma annust vähendamata või katkestamata, kõrvaltoimete muutumine tõsiseks või eluohtlikuks on ebatõenäoline (nt alopeetsia, muutused seksuaalfunktsioonis ja kuiv nahk).		

Annuse muutmise renaalse toksilisuse korral

Iga tsükli jaoks tuleb enne ravi algust esimesel päeval määrata kreatiniini kliirens (CrCl).

Tabel 6: Ravitsükli algul Teysuno ja tsisplatiini annuse muutmise vastavalt kreatiniini kliirensi väärtustele

Kreatiniini kliirens	Teysono annuse muutmise ravitsükli algul	Tsisplatiini annuse muutmise ravitsükli algul
≥50 ml/min	Annus ei muutu	Annus ei muutu
30...49 ml/min	Ravi alustatakse ühe taseme võrra vähendatud annusega	Tsisplatiinravi alustatakse eelmise tsükliga võrreldes 50% vähendatud annusega
<30 ml/min ^a	Ravi katkestatakse kuni uue kuuri alustamise kriteeriumi (≥30 ml/min) saavutamiseni ning alustatakse uuesti ühe annuse võrra vähendatud tasemel	Tsisplatiinravi katkestatakse kuni uue ravikuuri alustamise kriteeriumi (≥30 ml/min) saavutamiseni ning alustatakse uuesti eelmise tsükliga võrreldes 50% vähendatud annusega
^a Teysono'ga ei ole soovitatav ravida patsiente, kelle CrCl on <30 ml/min, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu kaalub riskid selgelt üles. Vt juhiseid lõigust <i>Annuse muutmise erinevatel populatsioonidel / Neerukahjustus</i> .		

Annuse muutmise hematoloogilise toksilisuse korral

Tabel 7: Hematoloogiline toksilisus, mille tõttu tuleb ravi Teysuno'ga katkestada

Ühikud	Neutrofiilid	Trombotsüüdid	Hemoglobiin	Teysono annuse muutmise
RÜ	<0,5 x 10 ⁹ /l	<25 x 10 ⁹ /l	4,0 mmol/l	Ravi katkestatakse kuni uue ravikuuri alustamise kriteeriumi (vt tabel 8) saavutamiseni ning alustatakse uuesti ühe taseme võrra vähendatud annusega

Uue kuuri alustamise kriteeriumid ravimisel Teysuno'ga

Tabel 8: Toksilisuse tõttu katkestatud Teysuno'ga ravi taasalustamise minimaalsed kriteeriumid

Mittehematoloogilised	Hematoloogilised
Alampiir või aste 1	Trombotsüütide hulk ≥100 x 10 ⁹ /l
Arvutuslik kreatiniini kliirens ≥30 ml/min ^a	Neutrofiile ≥1,5 x 10 ⁹ /l
	Hemoglobiin ≥6,2 mmol/l
Kreatiniini kliirens (CrCl) tuleb arvutada iga ravitsükli alguses enne ravi alustamist Teysuno'ga, esimesel päeval.	
^a Teysono'ga ei ole soovitatav ravida patsiente, kelle CrCl on <30 ml/min, välja arvatud juhul, kui ravist saadav kasu kaalub riskid selgelt üles. Vt juhiseid lõigust <i>Annuse muutmise erirühmadel / Neerukahjustus</i> .	

Annuse muutmise erirühmadel

Neerukahjustus

- Kerge neerukahjustus (CrCl 51 kuni 80 ml/min)
Kerge neerukahjustusega patsientidel ei soovitata standardse annuse muutmist (vt lõik 5.2).
- Mõõdukas neerukahjustus (CrCl 30 kuni 50 ml/min)

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav standardannus 20 mg/m² kaks korda ööpäevas (väljendatuna tegafuuri sisaldusena; vt lõigud 4.8 ja 5.2).

- Raske neerukahjustus (CrCl alla 30 ml/min)

Kuigi 5-FU ööpäevane süsteemne saadavus on raske neerukahjustusega patsientidel annusega 20 mg/m² üks kord ööpäevas ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel annusega 30 mg/m² kaks korda ööpäevas eeldatavasti ligikaudu sarnane (vt lõik 5.2), ei soovitata Teysuno't manustada seoses vere ja lümfisüsteemi häirete esinemissageduse võimaliku suurenemisega, välja arvatud juhul, kui kasu kaalub riskid selgelt üles (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Teysuno manustamise kohta hemodialüüsi vajavatele lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele puuduvad andmed (vt lõik 4.3).

Eakad patsiendid

Mõlema näidustuse korral ei soovitata patsientidel vanuses ≥ 70 aastat standardannuse kohandamist (vt lõik 4.8).

Kehvema tervisega eakate puhul, kellel on metastaatiline kolorektaalvähk ja ei ole võimalik jätkata ravi teise fluoropürimidiiniga käe-jala sündroomi või kardiotoksilisuse tõttu, on soovitatav annus 20 mg/m² (väljendatuna tegafuuri sisaldusena) kaks korda ööpäevas hommikul ja õhtul 14 järjestikuse päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane paus, kombinatsioonis oksaliplatiini vähendatud annusega (100 mg/m² 3-nädalase tsükli 1. päeval).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei soovitata mõlema näidustuse korral standardannuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Etnilisus

Aasia rahvustest patsientidel ei soovitata mõlema näidustuse korral standardannuse kohandamist (vt lõik 5.2).

Lapsed

Teysuno kasutuse ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad. Seepärast ei tohi Teysuno't manustada lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat.

Manustamisviis

Kapsleid tuleb võtta suukaudselt koos veega vähemalt 1 tund enne või 1 tund pärast sööki (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete (tegafuur, gimeratsiil ja oteratsiil) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes (vt lõigud 4.4 ja 6.1).
- Haigusloos tõsised ja ootamatud reaktsioonid ravimisel fluoropürimidiiniga.
- Teadaolev täielik dihüdropürimidiindehüdrgenaasi (DPD) puudulikkus (vt lõik 4.4).
- Rasedus ja imetamine.
- Raske luuüdi supressioon (raske leukopeenia, neutropeenia või trombotsütopeenia; vt lõik 4.2,

tabel 7).

- Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid, kes vajavad hemodialüüsi.
- Teysuno`ga teiste fluoropürimidiinide koosmanustamine.
- Hiljutine või samaaegne ravi brivudiiniga (ravimite koostoime: vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Vastunäidustused tsisplatiinile, oksaliplatiinile, irinotekaanile ja bevatsizumabile, vt vastava ravimi omaduste kokkuvõtet.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diarröa ja dehüdratsioon kuuluvad annust piirava toksilisuse hulka. Enamik kõrvaltoimeid on pöörduvad ning neid saab reguleerida sümptomaatilise raviga; annuste manustamise katkestamise ning vähendamiseega.

Luuüdi supressioon

Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi saanud patsientidel on teatatud raviga seotud luuüdi supressioonist, k.a neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia ja pantsütopeenia. Leukotsüütide vähesusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida infektsioonide ja teiste neutropeenia komplikatsioonide riski tõttu ning ravida nagu meditsiiniliselt on ette nähtud (nt antibiootikumidega, granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva (G-CSF) faktoriga). Trombotsüütide vähesusega patsientidel on suurem veritsusrisk ning neid tuleb hoolikalt jälgida. Annuseid tuleb muuta vastavalt lõigu 4.2 soovitudele.

B-hepatiidi reaktivatsioon

Teysuno manustamine B-hepatiidi viiruse kandjatele, HBc antigeen- negatiivsetele ja HBc antikeha-positiivsetele patsientidele või HBs antigeen-negatiivsetele ja HBs antikehaga-positiivsetele patsientidele võib põhjustada B-hepatiidi reaktivatsiooni.

Enne ravi alustamist Teysuno`ga tuleb patsiente HBV- infektsiooni suhtes testida. Enne ravi alustamist positiivse B-hepatiidi seroloogiaga patsientidel (sealhulgas aktiivse haigusega patsientidel) ja patsientidel, kes ravi ajal HBV- infektsiooni suhtes positiivselt testivad, tuleb konsulteerida maksahaiguse ja B-hepatiidi spetsialistidega. HBV-kandjaid, kes vajavad ravi Teysuno`ga, tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV- infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes kogu ravi vältel ja soovitatav on teha järelkontrolli läbi maksafunktsiooni testide või viiruse markerite jälgimise.

Diarröa

Diarröaga patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja dehüdratsiooni korral manustada vedelikke ning asendada elektrolüüte. Diarröa profülaktilisi ravimeid tuleb manustada nagu ette nähtud. Standardset diarröavastast ravi (nt loperamiid) ja veenisiseselt vedelike/elektrolüütide manustamist tuleb alustada varakult diarröa algusjärgus. Teise või kõrgema astme diarröa esinemisel vaatamata adekvaatsele ravile tuleb sümptomite püsimisel rakendada manustamise katkestamist või annuse kohandamist.

Dehüdratsioon

Dehüdratsiooni ja kõiki seonduvaid elektrolüütide häireid tuleb ennetada või algusjärgus korrigeerida. Dehüdratsiooni märkide osas tuleb hoolikalt jälgida patsiente, kellel on anoreksia, asteenia, iiveldus, oksendus, diarröa, stomatiit ja seedetrakti obstruktsioon. Dehüdratsiooni tuleb jõuliselt ravida rehüdratsiooni teel ning teiste sobivate meetmetega. Teise (või kõrgema) astme dehüdratsiooni esinemisel tuleb ravi kohe katkestada ja dehüdratsiooni korrigeerida. Uut ravikuuri ei tohi alustada enne, kui dehüdratsioon ja selle põhjused on korrigeeritud või adekvaatselt kontrolli all. Kõrvaltoimete suurenemisel tuleb vajadusel annust muuta (vt lõik 4.2).

Renaalne toksilisus

Kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga võib olla seotud glomerulaarfiltratsiooni määra mööduva langusega, mis on peamiselt põhjustatud neerude eelsetest teguritest (nt dehüdratsioon, elektrolüütide tasakaalu häired jne). Kõikidest kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimetest nagu vere suurenenud kreatiniinisaldus, vähenenud kreatiniin kliirens, toksiline nefropaatia ja äge neerupuudulikkus on teatatud patsientidel, kes said kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga (vt lõik 4.8).

Neerutalitluste varajaste muutuste avastamiseks ravi ajal peab hoolikalt jälgima neerutalitluste laboratoorseid näitajaid (nt kreatiniin seerumis, CrCl). Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemisel tuleb Teysuno ja/või tsisplatiini annust kohandada vastavalt tabelile 6 ning rakendada asjakohaseid toetusmeetmeid (vt lõik 4.2).

Dehüdratsioon ja diarröa võivad tõsta renaalse toksilisuse riski tsisplatiini puhul. Tsisplatiiniga seonduva renaalse toksilisuse vähendamiseks tuleb kasutada hüperhüdratsiooni (sunnitud diurees) vastavalt tsisplatiini omaduste kokkuvõttele.

Gimeratsiil suurendab 5-fluorouratsiili (5-FU) süsteemset saadavust, pärssides DPD-d, peamist ensüümi, mis vahendab 5-FU biotransformatsiooni. Gimeratsiili eritub peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2); st neerupuudulikkusega patsientidel gimeratsiili renaalne kliirens väheneb ja 5-FU saadavus seega suureneb. 5-FU saadavuse suurenemisel on oodata raviga seonduva toksilisuse tõusu (vt lõik 5.2).

Raske neerukahjustus

Ravi Teysuno'ga ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidele seoses vere ja lümfisüsteemiga seotud kõrvalnähtude esinemissageduse võimaliku suurenemisega ja 5-FU võimaliku oodatust kõrgema eksoptsiooniga kõnealustel patsientidel esineva neerufunktsiooni ebastabiilsuse tagajärjel, välja arvatud juhul, kui kasu kaalub riskid selgelt üles (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Toskilisus silmadele

Kõige sagedasemad raviga seotud silmade kahjustused Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi saanud patsientidel Euroopa ja Ameerika Ühendriikide (EL, USA) uuringutes olid pisaravoolu häired (8,8%), sealhulgas suurenenud pisaravool, kuiva silma sündroom ja omandatud dakrüostenos (vt lõik 4.8).

Enamik silmareaktsioone kaovad või vähenevad ravimpreparaadi manustamise katkestamisel ja vastava raviga (kunstpisarate instillatsioon, antibiootilised silmatilgad, klaasist või silikoonist šuntide implanteerimine pisarapunktidesse või pisarakanalisse ja/või prillide kasutamine kontaktläätsede asemel). Tuleb püüda avastada silmareaktsioonid varakult, sealhulgas saada varakult oftalmoloogilist konsultatsiooni püsivate või nägemist halvendavate okulaarsete sümptomite korral nagu pisaravool või sarvkesta sümptomid.

Tsisplatiinravi käigus ilmnevate silmahäirete korral vaadake tsisplatiini omaduste kokkuvõtet.

Kumariintüüpi antikoagulant

Patsientidel, kes saavad suukaudset ravi kumariintüüpi antikoagulantidega, tuleb hoolikalt jälgida hüübivuse ravivastust (protrombiiniaja rahvusvaheline normaliseeritud indeks [INR, *International Normalized Ratio*] või protrombiiniaeg [PT]) ja antikoagulandi annust vastavalt kohandada (vt lõik 4.5). Kliinilistes uuringutes seonduv kumariintüüpi antikoagulantide kasutamine Tensyno'ga ravitavatel patsientidel INR'i tõus, seedetrakti verejooksu, veritsuskalduvuse, hematuuria ning aneemiaga.

Brivudiin

Brivudiini ei tohi manustada koos Teysuno'ga. Kapetsitabiini koostoime tulemusena on teatatud

surmaga lõppenud juhtudest. Brivudiiniga ravi lõpetamise ja Teysuno'ga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi pärast Teysuno viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Brivudiini juhusliku manustamise korral Teysuno't saavatele patsientidele tuleb rakendada efektiivseid meetmeid Teysuno toksilisuse vähendamiseks. Soovitav on kohene hospitaliseerimine. Kasutusele tuleb võtta kõik meetmed süsteemsete infektsioonide ja dehüdratsiooni vältimiseks.

DPD indutseerijad

Kui samaaegselt Teysuno'ga manustatakse DPD indutseerijaid, ei pruugi 5-FU süsteemne saadavus saavutada efektiivset taset. Kuivõrd DPD indutseerijaid ei ole praegu teada, siis DPD indutseerija ja Teysuno koostoimet ei saa hinnata.

Dihüdropürimidiindehüdrgenaasi (DPD) puudulikkus:

DPD aktiivsus on määratlus, mis limiteerib 5-fluorouratsiili katabolismi (vt lõik 5.2). Patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus, on suurem fluoropürimiididega seotud toksilisuse risk, sh nt stomatiit, kõhulahtisus, limaskestast põletik, neutropeenia ja neurotoksilisus.

DPD puudulikkusega seotud toksilisus esineb tavaliselt pärast annuse suurendamist esimese ravitsükli ajal.

Täielik DPD puudulikkus

Täielik DPD puudulikkus on harvaesinev (0,01...0,5%-l euroopiidsel populatsioonil). Patsientidel, kellel esineb täielik DPD puudulikkus, on suur risk raske eluohtliku või surmaga lõppeva toksilisuse tekkeks ja neid ei tohi Teysuno'ga ravida (vt lõik 4.3).

Osaline DPD puudulikkus

Osalist DPD puudulikkust esineb hinnanguliselt 3...9%-l euroopiidsel populatsioonil. Patsientidel, kellel esineb osaline DPD puudulikkus, on suurem risk raske või potentsiaalselt eluohtliku toksilisuse tekkeks. Toksilisuse ärahoidmiseks tuleb kaaluda ravi alustamist madalama annusega. DPD puudulikkust tuleb vaadelda kui parameetrit, millega tuleb arvestada annuse vähendamisel koos teiste tavameetmete kasutamisega. Annuse esialgne vähendamine võib mõjutada ravi tõhusust. Raske toksilisuse puudumisel võidakse järgmisi annuseid hoolika jälgimise korral suurendada.

DPD puudulikkuse testimine

Vaatamata eelnevate optimaalsete testimismeetodite ebakindlusele soovitatakse enne esmast ravi Teysuno'ga fenotüübi ja/või genotüübi testimist. Tuleb järgida kohaldatavaid ravijuhendeid.

Kui seda ei ole varem tehtud, on testimine soovitav patsientidele, kelle puhul kaalutakse käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu mõne teise fluoropürimidiini asemel Teysuno kasutamist, et kindlaks teha, kas DPD fenotüüp ja/või genotüüp võisid mõjutada toksilisuse teket teise fluoropürimidiini korral.

DPD puudulikkuse genotüübi iseloomustus

DPYD geeni ravieelne harvaesinevate mutatsioonide tuvastamine patsientidel, kellel esineb DPD puudulikkus.

Neli DPYD varianti (c.1905+1G>A [tuntud ka kui DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) võivad põhjustada DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku puudumist või vähenemist. Teised harvaesinevad variandid võivad olla samuti seotud raske või eluohtliku toksilisuse suurenenud riskiga.

DPYD geeni lookuses esinevad teatud homosügootsed või kombineeritud heterosügootsed mutatsioonid (nt nelja varianti kombinatsioonid koos vähemalt ühe alleeliga c.1905+1G>A või c.1679T>G) põhjustavad teadaolevalt DPD ensümaatilise aktiivsuse täielikku või peaaegu täielikku puudumist.

Patsientidel, kellel on teatud heterosügootsed DPYD variandid (sh c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3 variandid), on suurenenud raske toksilisuse risk, kui neid ravitakse fluoropürimidiinidega.

Heterosügootse c.1905+1G>A genotüübi sagedus DPYD geenis on europiidsetel patsientidel ligikaudu 1%, 1,1% c.2846A>T jaoks, 2,6...6,3% c.1236G>A/HapB3 variantide jaoks ja 0,07...0,1% c.1679T>G jaoks. Andmed nelja DPYD variandi sageduse kohta teistes populatsioonides, mitte europiidses populatsioonis, on piiratud. Käesolevalt nelja DPYD variandi (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T ja c.1236G>A/HapB3) esinemine praktiliselt puudub Aafrika (-Ameerika) või Aasia päritoluga populatsioonides.

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustus

DPD puudulikkuse fenotüübi iseloomustamiseks soovitatakse hinnata ravile eelneva endogeenosse DPD substraadi uratsiili (U) sisaldust vereplasmas.

Uratsiili ravigeelsed suurenenud kontsentratsioonid on seotud suurenenud toksilisuse riskiga. Vaatamata ebamäärasele uratsiili sisaldusele, mis määratleb täieliku ja osalise DPD puudulikkuse, tuleb uratsiili sisaldust veres ≥ 16 ng/ml ja < 150 ng/ml pidada osalisele DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud suurenenud fluoropürimidiini toksilisuse riskiga. Uratsiili sisaldust veres ≥ 150 ng/ml tuleb pidada täielikule DPD puudulikkusele viitavaks ning see on seotud eluohtliku või surmaga lõppeva fluoropürimidiini toksilisuse riskiga.

Mikrosatelliitmarkerite ebastabiilsus (MSI)

Teysuno't ei ole uuritud mikrosatelliitmarkeritega maovähki põdevatel patsientidel. Seos 5-FU tundlikkuse ja MSI vahel maovähiga patsientidel on ebaselge ja seos Teysuno ja MSI vahel maovähi korral on teadmata.

Glükoosi/galaktoosi talumatus/imendumishäire

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Muud suukaudsed fluoropürimidiinid

Teysuno't teiste suukaudselt manustatavate 5-FU ühenditega võrdlevad kliinilised uuringud puuduvad. Seetõttu ei tohi Teysuno't kasutada teiste suukaudsete 5-FU preparaatide asemel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringuid koostoimete kohta täiskasvanud patsientidel ja lastel läbi viidud ei ole.

Brivudiin

Brivudiini ja fluoropürimidiinide (nt kapetsitabiin, 5-fluorouratsiil, tegafuur) vahel on kirjeldatud kliiniliselt olulist koostoimet, mis tuleneb dihidropürimidiini dehüdrogenaasi inhibeerimisest brivudiini toimel. Selle koostoime tulemusel suureneb fluoropürimidiini toksilisus, mis on potentsiaalselt surmaga lõppev. Seetõttu ei tohi brivudiini manustada samaaegselt koos Teysuno'ga (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Brivudiiniga ravi lõpetamise ja Teysuno'ga ravi alustamise vahele peab jääma vähemalt 4-nädalane ooteaeg. Ravi brivudiiniga võib alustada 24 tundi peale viimast Teysuno annust.

Teised fluoropürimidiinid

Teiste fluoropürimidiinide nagu kapetsitabiin, 5-FU, tegafuur või flutsütosiin koosmanustamine võib põhjustada aditiivset toksilisust ja on vastunäidustatud. Teysuno ja teiste fluoropürimidiinide manustamise vaheline soovitatav minimaalne organismist väljaviimise periood on 7 päeva. Teiste

fluoropürimidiinipreparaatide omaduste kokkuvõttes kirjeldatud väljaviimise perioodist tuleb kinni pidada, kui Teysuno't manustatakse teiste fluoropürimidiinipreparaatide järgselt.

CYP2A6 inhibiitorid

Kuna CYP2A6 on peamine ensüüm, mis vastutab tegafuuri konversiooni eest 5-fluorouratsiiliks, tuleb vältida teadaoleva CYP2A6 inhibiitori ja Teysuno koosmanustamist, sest Teysuno efektiivsus võib väheneda (vt lõik 5.2).

Folinaat/foliinhape

Foliinhappe kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga ja tsisplatiini kombinatsioonraviga andmed puuduvad. Folinaadi/foliinhapete metaboliidid moodustavad siiski kolmekomponentse struktuuri tümidülaatsünaasi ja fluoro-desoksüüridiini monofosfaadiga (FdUMP), mis potentsiaalselt tõstavad 5-FU tsütotoksilisust. Kuna foliinhape teadaolevalt suurendab 5-FU aktiivsust, tuleb olla ettevaatlik.

Nitromidasoolid, sealhulgas metronidasool ja misonidasool

Nitromidasoolide kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Siiski võivad nitromidasoolid vähendada 5-FU välja viimist ning seega tõsta 5-FU taset vereplasmas. Kuna koosmanustamine võib suurendada Teysuno toksilisust, tuleb olla ettevaatlik.

Metotreksaat

Metotreksaadi kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Siiski polüglutameeritud metotreksaat pärsib tümidülaatsünaasi ja dihidrofolaaadi reduktaasi, tõstes potentsiaalselt 5-FU tsütotoksilisust. Kuna koosmanustamine võib suurendada Teysuno toksilisust, tuleb olla ettevaatlik.

Klosapiin

Klosapiini kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Ent seoses võimaliku aditiivse farmakodünaamilise efektiga (müelotoksilisus) tuleb olla ettevaatlik, kuna koosmanustamine võib tõsta Teysuno hematoloogilise toksilisuse riski ja selle raskusastet.

Tsimetidiin

Tsimetidiini kasutamise kohta samaaegselt Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga andmed puuduvad. Siiski võib koosmanustamine vähendada väljaviimist ja seega tõsta 5-FU taset vereplasmas. Koosmanustamine võib suurendada Teysuno toksilisust, mistõttu tuleb olla ettevaatlik.

Kumariintüüpi antikoagulandid

Teysuno tugevdas kumariintüüpi antikoagulantide aktiivsust. Tuleb olla ettevaatlik, sest Teysuno samaaegne manustamine kumariintüüpi antikoagulandiga võib suurendada veritsusohu (vt lõik 4.4).

Fenütoiin

Fluoropürimidiinid võivad tõsta fenütoiini kontsentratsiooni vereplasmas, kui neid manustatakse samaaegselt fenütoiiniga, mis põhjustab fenütoiini toksilisust. Teysuno ja fenütoiini samaaegsel manustamisel on soovitatav vereplasma fenütoiinitaseme sagedane jälgimine. Näidustuse korral tuleb fenütoiini annust kohandada vastavalt fenütoiini ravimi omaduste kokkuvõttele. Fenütoiini toksilisuse tekkel tuleb kasutusele võtta asjakohased meetmed.

Muud

Mittekliinilistel andmetel võib allopurinool kasvajatevastast toimet nõrgendada, tingituna 5-FU

fosforüleerimise pärssimisest. Seepärast tuleb samaaegset manustamist Teysuno'ga vältida.

Toit

Teysuno võtmine koos toiduga vähendab oteratsiili ja gimeratsiili saadavust, mis on enam väljendunud oteratsiili kui gimeratsiili puhul (vt lõik 5.2). Ravimit tuleb võtta koos veega vähemalt 1 tund enne või 1 tund pärast sööki (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumise võimalusega naistele tuleb soovitada selle ravimpreparaadiga ravimise ajal rasestumist vältida.

Meespatsiendid peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Teysuno'ga ja kuni 3 kuud pärast ravi lõpetamist.

Naispatsientidel tuleb Teysuno'ga ravi jooksul ja kuni 6 kuud pärast selle lõppu kasutada rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Teysuno on raseduse korral vastunäidustatud (vt lõik 4.3). On teatatud mõnest lootekahjustuse juhust. Loomkatsed on näidanud toksilisust reproduktiivsusele. Sarnaselt teiste fluoropürimidiinidega, põhjustas Teysuno manustamine loomadel lootesurma ja teratogeensust (vt lõik 5.3). Kui patsient rasestub Teysuno'ga ravi ajal, tuleb ravi lõpetada ja selgeks teha potentsiaalne risk lootele. Tuleb kaaluda geneetilist nõustamist.

Imetamine

Teysuno on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ei ole teada, kas Teysuno või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomade kohta näitavad, et Teysuno või selle metaboliidid erituvad rinnapiima (täpsema informatsiooni saamiseks vt lõik 5.3).

Ohtu vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Ravi ajal Teysuno'ga tuleb imetamine katkestada.

Fertiilsus

Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi mõju kohta inimese fertiilsusele andmed puuduvad. Mittekliinilised uuringud on näidanud, et Teysuno ei avaldanud nähtavat mõju isaste ega emaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

Tsisplatiini mõju kohta fertiilsusele, rasedusele ja imetamisele vt tsisplatiini omaduste kokkuvõtet.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teysuno'l on mõõdukas mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele nagu nõrkus, pearinglus, ähmane nägemine ja iiveldus, mis on tavalised kõrvaltoimed Teysuno manustamisel kombinatsioonis tsisplatiiniga.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Teysuno üldine ohutusprofiil kombinatsioonis tsisplatiiniga tugineb peamiselt kliinilise uuringu andmetele kauglearenenud maovähi ravist selle raviskeemiga 593 patsiendil. Lisaks on olemas

turustamisjärgsed kogemused enam kui 866 000 Aasia (peamiselt Jaapani) patsiendilt.

593 patsiendil, kes said kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga, olid kõige sagedasemateks rasketeks kõrvaltoimeteks (kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimed vähemalt 10% esinemissagedusega) neutropeenia, aneemia ja väsimus.

Kõrvaltoimete tabel

Alljärgnevas tabelis on toodud kokkuvõtte kõrvaltoimetest nende esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$) ja väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmetega). Andmed väga sageli, sageli ja aeg-ajalt esinevate kõrvaltoimete esinemissageduse kohta pärinevad kliinilistes uuringutes Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga ravitud 593 patsiendilt. Andmed meditsiiniliselt suhteliselt harvade ja väga harvade kõrvaltoimete kohta on saadud 866 000 Aasia (peamiselt Jaapani) patsiendi turustamisjärgsel jälgimisel, kelle puhul kasutati Teysuno-põhist ravi. Iga kõrvaltoime on ära toodud ainult selle kõige levinumas esinemise kategoorias ja igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 9: Kõrvaltoimed igas esinemissageduse rühmas raskusastme vähenemise järjekorras

Organsüsteemi klass ^a	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv / väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid			Neutropeeniline sepsis, septiline šokk, sepsis, infektsioon, kopsupõletik, baktereemia, hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, äge püelonefriit, kuseteede infektsioon, farüngiit, nasofarüngiit, riniit, hammaste infektsioon, kandidoos, oraalne herpes, paronühhia, furunkul	B-hepatiidi reaktatsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			Tuumori hemorraagia, vähivalu	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Neutropeenia, leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia	Febriilne neutropeenia, lümfopeenia,	Pantsütopeenia, pikenenud protrombiiniaeg, kõrgeenenud rahvusvaheline normaliseeritud indeks [INR, <i>International Normalized Ratio</i>], hüperprotrombineemia, lühenenud protrombiiniaeg, granulotsütoos, leukotsütoos, eosinofiilia, lümfotsütoos, vähenenud monotsüütide arv, suurenenud monotsüütide arv, trombotsütopeemia	Dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			Adrenaalne hemorraagia	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia	Dehüdratsioon, hüpokaleemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüpomagneseemia, hüpoalbumineemia, hüperkaleemia	Hüperglükeemia, kõrgeenenud vere alkaalne fosfataas, kõrgeenenud vere laktaadi dehüdrogenaas, hüpofosfateemia, hüpermagneseemia, podagra, hüpoproteineemia, hüperglobulineemia, hüperlipideemia, vähenenud suukaudne manustamine	
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Segasusseisund, rahutus. isiksusehäire, ärevus, hallutsinatsioonid, depressioon, ärevus, libiido langus, seksuaalne inhibitsioon	

Organsüsteemi klass ^a	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv / väga harv
Närvistüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia	Pearinglus, peavalu, düsgeusia	Ajuinsult, minestus, afaasia, ataksia, väikeaju infarkt, aju häire, krambid, isheemiline insult, hemiparees, teadvuse kaotus, akustiline neurii, ageusia, tasakaaluhäired, põletustunne, taktilised hallutsinatsioonid (formikatsioon), mäluhäired, metaboolne entsefalopaatia, parosmia, somnolentsus, treemor	Leukoentsefalopaatia, anosmia
Silma kahjustused		Nägemishäired, pisaravoolu häire, silma kahjustus, konjunktiviit, sarvkesta kahjustus ^b	Silmalau erüteem, silma allergia, silmalau ptoos	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Kuulmislangu, kurtus	Vertiigo, kõrvade turse, ebamugavustunne kõrvas	
Südame häired			Stenokardia, kodade virvendus, südamepuudulikkus, perikardiaalne efusioon, äge müokardi infarkt, südame fibrillatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon, süvaveenide tromboos, hüpotensioon	Jäseme arteriaalne tromboos, hüpovoleemiline šokk, nahaõhetus, niudearteri tromboos, tromboflebiit, tromboos, flebiit, pindmine flebiit, kuumahood, ortostaatiline hüpotensioon, hematoom, hüpereemia, vaagna süvaveenide tromboos	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Hingeldus, ninaverejooks, luksumine, kõha	Kopsuemboolia, hingamisteede verejooks, pingutusdüsnoe, faringolarüingeaalne valu, rinorröa, neelu punetus, allergiline riniit, düsfoonia, produktiivne kõha, ninakinnisus	Interstitsiaalne kopsuhaigus
Seedetrakti häired	Diarröa, oksendamise, iiveldus, kõhukinnisus	Seedetrakti verejooks, stomatiit, seedetrakti põletik, kõhuvalu, düsfaagia, ebamugavustunne kõhus, düspepsia, kõhupuhitus, suukuivus	Astsiit, seedetrakti obstruktsioon, seedetrakti perforatsioon, söögitorupõletik, seedetrakti infektsioon, iileus, huulte ödeem, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, suurenenud süljeeritus, okserefleks, aerofaagia, pära verejooks, keiliit, rõhitised, maohaavand, seedetrakti häired, glossodüünia, söögitoru spasm, oraalne valu, refluks gastriit, retroperitoneaalne fibroos, süljenäärmete häired, hammaste haprus	Äge pankreatiit, terminaalne ileiit
Maksa ja sapiteede häired		Hüperbilirubineemia,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Maksafunktsiooni test normist kõrvalekalduv, gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine.,	Äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroom, naha hüperpigmentatsioon, lööve, naha kuivus, nahasügelus, alopeetsia,	Hüperhidroos, aknelaadne dermatiit, erüteem, ekfoliatiivne lööve, pigmentatsiooni häire, naha värvimuutus, allergiline dermatiit, verevalu, hüpertrihhoos, suurenenud kalduvus verevalumitele, küünte atrofia, nekrolüütiline migreeruv erüteem, öine histamine, purpur, naha ekfoliatsioon, naha reaktsioonid	Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs, valgustundlikkus, küünte kahjustused
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Lihaste-luustikuvalu	Valu jäsemetes, lihaskrambid, liigesvalu, lihaste nõrkus, seljavalu, kaelavalu, luuvalu, liigete turse, ebamugavustunne jäsemetes, lihaste pingus	Rabdomüolüüs

Organsüsteemi klass ^a	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv / väga harv
Neerude ja kuseteede häired		Neerupuudulikkus, vere kreatiniinisalduse suurenemine, glomerulaarfiltratsioon kiiruse vähenemine, suurenenud vere urea	Toksiline nefropaatia, neerukahjustus, vere kreatiniini sisalduse vähenemine, pollakisuuria, vere kreatiniini sisalduse suurenemine, hematuuria, oliguuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Ereksioonihäired, rindade hellus, rinnanibude valulikkus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus, asteenia	Limaskestas põletik, kaalulangus, palavik, perifeersed tursed, külmatunne	Mitme organi puudulikkus, sooritusvõime vähenemine, valu, ödeem/turse, valu rinnus, generaliseerunud tursed, näo turse, lokaalne paistetus, lokaalne turse, kehakaalu suurenemine, varajane täiskõhutunne, ebamugavustunne rindkeres, külmatunne, süstekoha reaktsioon, halb enesetunne	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			Kontusioon, ravi vigad	
^a Kõrvaltoimed on organsüsteemi klassis (<i>Investigations system organ class</i> , SOC) paigutatud kliiniliselt sobivatesse organsüsteemi klassidesse sihtorgani järgi. Erinevad MeDRA poolt eelistatud terminid, mida loeti kliiniliselt sarnasteks, on grupeeritud ühte terminisse. ^b sealhulgas sarvkesta epiteeli defekt, sarvkesta erosioon, sarvkesta lesioon, sarvkesta läbipaistmatus, sarvkesta perforatsioon, keratiit, tähniline keratiit, haavandiline keratiit, limbaalsete tüvirakkude defitsiit, nägemisteravuse langus, nägemisvaegus, ähmane nägemine.				

Muud kliinilised uuringud Teysuno kohta kombinatsioonis tsisplatiiniga

Ehkki Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi uuringud viidi läbi Jaapanis, kasutades sellest režiimist erinevaid annuseid ja annustamise graafikuid, on nende uuringute ohutusprofiilid sarnased. Kõige sagedasemad toksilisused olid hematoloogiline, gastrointestinaalne, väsimus ja anoreksia.

Turuletulekujärgsed kogemused maovähiga patsientidel

Jaapanis ravitud kaugelearenenud maovähiga 4177 patsiendil, kellele anti Teysuno't, oli turustamisjärgse ohutuse jälgimise uuringu tulemus üldiselt sarnane selles režiimis nähtuga ning Jaapani registreerimisega seotud uuringutes leituga (so peamisteks toksilisusteks olid leukotsütopeenia, anoreksia ja iiveldus/oksendus).

Teysuno ohutus metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, kellel ei ole käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu võimalik jätkata ravi teise fluoropürimidiiniga

Kohortuuringus, 200 soliidtuumoriga patsiendiga, võis 53-st metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendist koosnevas alarühmas enamik patsiente (92%), kellel tekkis kapetsitabiini või 5-FU korral kardiotoksilisus, ohutult minna üle S-1-le ja jätkata ravi, korduv toksilisus (1. aste) esines 8%-l. Teised kõrvalnähtud selles alarühmas ravi ajal S-1-ga olid 3. kuni 4. astme hematoloogiline toksilisus 8%-l ja 2. kuni 4. astme mittehematoloogilised kõrvalnähtud 36%-l (neuropaatia 15%, infektsioon 7%, trombemboolia juhud 6%, diarröa 4%, iiveldus 2%, käe-jala sündroom 2%).

Hollandi kolorektaalvähi registri (PLCRC) põhjal tehtud retrospektiivses kohortuuringus 47-l metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kes viidi üle ravile S-1-ga kapetsitabiini põhjustatud käe-jala sündroomi (n = 36) või kardiotoksilisuse (n = 10) tõttu, vähenes käe-jala sündroomi raskusaste või kadus sündroom täielikult S-1-ga ravi ajal ja korduvast kardiotoksilisusest ei teatatud ühelgi 10 patsiendist, kes viidi üle kardiaalsete kõrvalnähtude tõttu ravile S-1-ga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Toksilisus silmadele

Raviga seonduva okulaarse toksilisuse kõrvaltoimed on jaotatud järgmiselt. Ainsaks kolmanda või kõrgema astme kõrvaltoimeks oli nägemisteravuse langus.

- Nägemishäirete hulka kuuluvateks kõrvaltoimeteks on ähmane nägemine, diploopia, fotopsia, nägemisteravuse langus ja pimedus;
- Pisaravoolu häirete hulka kuuluvateks kõrvaltoimeteks on suurenenud pisaravool, kuivsilmsus ja omandatud dakrüostenosis;
- Silmakahjustuste hulka kuuluvateks kõrvaltoimeteks on silmade sügelus, okulaarne hüperemia, silmade ärritus, silma häire ja silmas oleva võõrkeha aisting.

Neuropaatia

Teysuno'ga kombinatsioonis tsisplatiiniga ravitud patsientide puhul on teatatud tsentraalsest ja perifeersest neuropaatiast. Perifeerse neuropaatia hulka kuuluvad järgmised teatatud kõrvaltoimed: Perifeerne sensoorne neuropaatia, paresteesia, hüpesteesia, perifeerne neuropaatia, polüneuropaatia, neurotoksilisus ja düsesteesia.

Eriühmad

Eakad (vt lõik 4.2)

Ohutuse võrdlus 71 patsiendil vanuses ≥ 70 aastat (eakad) ja 450 patsiendil vanuses < 70 aastat, kes said kombinatsioonravi Teysuno ja tsisplatiiniga uuringus FLAGS, näitas, et kõigi 3. või kõrgema astme kõrvaltoimete sagedus (vastavalt 62% ja 52%), kõigi tõsiste kõrvaltoimete sagedus (vastavalt 30% ja 19%) ja ravimi enneaegse ärajätmise määr nii Teysuno kui ka tsisplatiini (vastavalt 21% ja 12%) kõrvaltoimete tõttu olid suuremad patsientidel vanuses ≥ 70 aastat. Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitab, et 5-FU süsteemne saadavus kaldub samuti vanusega tõusma, kuid suurenemise ulatus jäi individuaalsete variatsioonide piiresse. Need vanusega seotud muutused olid seotud muutustega neerfunktsioonis, mis ilmnesid kreatiniini kliirensi mõõtmisel (vt lõik 5.2).

Sugu

FLAGS uuringus ei ilmnenud meeste (N=382) ja naiste (N=139) ohutuses kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.3, 4.4 ja 5.2)

Uuringus FLAGS Teysuno ja tsisplatiini kombinatsioonravi saanud ravi alustamisel kerge neerukahjustusega (CrCl 51 kuni 80 ml/min) 218 patsiendi ja normaalse neerufunktsiooniga (CrCl > 80 ml/min) 297 patsiendi võrdlus näitas, et kerge neerukahjustusega patsientide ja normaalse neerutalitlusega patsientide vahel ei ole ohutuses kliiniliselt olulisi erinevusi.

Neerukahjustusega patsientidel läbi viidud uuringus mainiti kõigis rühmades kõigi ravitsükli jooksul kõige levinumate kõrvalnähtudena kõhulahtisust (57,6%), iiveldust (42,4%), oksendamist (36,4%), väsimust (33,3%) ja aneemiat (24,2%). Kõnealuses uuringus said 7 mõõduka neerukahjustusega patsienti ravi Teysuno'ga annuses 20 mg/m² kaks korda ööpäevas ja 7 raske neerukahjustusega patsienti said ravi Teysuno'ga annuses 20 mg/m² üks kord ööpäevas. 1. ravitsükli ei täheldatud mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel annust piiravat toksilisust. Vere ja lümfisüsteemi häireid täheldati kõrvalnähtudena kõigi ravitsükli jooksul mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel vastavalt 28,6% ja 44,4%. 11. ravitsükli tekkinud kõrvalnähu (2. astme kõhulahtisus) tõttu vähendati ühel patsiendil raske neerukahjustusega patsientide rühmas 12. ravitsükli alguses annust 13,2 mg/m²-ni üks kord päevas.

Lapsed

Teysuno't monoteerapiana või kombinatsioonis tsisplatiiniga ei ole lastel uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kõrgeim manustatud Teysuno annus oli 1400 mg; sellel patsiendil tekkis leukopeenia (kolmas aste). Teatatud ägedate üleannustamise nähtude hulka kuulusid iiveldus, oksendamine, diarröa, mukosiit seedetrakti ärritus, verejooks, luuüdi supressioon ja hingamispuudulikkus.

Üleannustamise meditsiiniline käsitlus peab hõlmama tavapärasest terapeutilist ja toetavat arstlikku sekkumist, mis on suunatud olemasolevate kliiniliste nähtude korrigeerimisele ja võimalike komplikatsioonide ennetamisele.

Teadaolevaid antidoote üleannustamise puhuks ei ole.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Kasvajavastased ained, antimetaboliidid, ATC-kood: L01BC53.

Toimemehhanism

Teysono on fluoropürimidiinil põhinev suukaudne vähivastane ravimpreparaat. See on kolme toimeaine fikseeritud kombinatsioon, milleks on tegafuur, mis pärast imendumist muundatakse vähivastaseks aineks 5-FU; gimeratsiil, dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) inhibiitor, mis takistab 5-FU lagundamist organismi poolt ja oteratsiil, orotaat-fosforibosüültransferaasi (OPRT) inhibiitor, mis vähendab 5-FU aktiivsust normaalses seedetrakti limaskestast. Tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili kombinatsioon on määratud moolsuhtega 1:0,4:1, sest see on optimaalne 5-fluorouratsiili (5-FU) saadavuse säilitamiseks ning seega säilitab vähivastase toime, vähendades samas üksnes 5-fluorouratsiiliga seostatavat toksilisust.

Tegafuur on hea suukaudse biosaadavusega 5-FU eelravim. Pärast suukaudset manustamist muundatakse tegafuur järk-järgult *in vivo* 5-fluorouratsiiliks, peamiselt CYP2A6 ensüümi vahendusel maksas. 5-fluorouratsiili metaboliseerib maksasensüüm DPD. 5-FU aktiveeritakse rakkudes fosforülatsiooni teel aktiivseks metaboliidiks, 5-fluoro-deoksüüridiinmonofosfaadiks (FdUMP). FdUMP ja vähenenud folaat on seotud tümidülaadi süntaasiga, põhjustades kolmekomponentse kompleksi moodustumise, mis omakorda pärsib DNA sünteesi. Lisaks ühendub 5-fluorouridiin-trifosfaat (FUTP) ribonukleinhapetesse, põhjustades RNA funktsioonide katkestuse.

Gimeratsiil pidurdab 5-FU metabolismi, pärssides pöörduvalt ja valikuliselt DPD-d, peamist ensüümi, mis vähendab 5-FU biotransformatsiooni, nii et 5-FU kõrgem kontsentratsioon vereplasmas saavutatakse väiksema tegafuuri annuse manustamisega.

Loomkatsetes suukaudse manustamise järel levis oteratsiil normaalsetes seedetrakti kudedes kõrgemates kontsentratsioonides, veres ja kasvaja koes leiti märgatavalt madalamaid kontsentratsioone.

Farmakodünaamilised toimed

Annuse järk-järgulise tõstmise uuringus, mis võrdles 5-FU talutavust Teysuno ja tegafuuri + gimeratsiili (ilma oteratsiilita) puhul, ei saavutatud 25 mg/m² annuse taset oteratsiili puudumisel, seoses annust piirava toksilisuse ilmnemisega (kolmanda astme diarröa 2 patsiendil ja südame- ja hingamisseiskus 1 patsiendil) tegafuuri+gimeratsiili kombinatsioonis. 5-fluorouratsiili farmakokineetiline profiil oteratsiili juuresolekul ja puudumisel oli sarnane.

5-FU maksimaalse plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) keskmised väärtused olid pärast Teysuno manustamist ligikaudu 3 korda kõrgemad kui pärast ainult tegafuuri manustamist, vaatamata 16 korda madalamale Teysuno annusele (50 mg tegafuuri) võrreldes ainult tegafuuri (800 mg) ning seda seostatakse gimeratsiili poolt DPD pärssimisega. Maksimaalne uratsiili kontsentratsioon vereplasmas püsis 4 tunni jooksul, 48 tunni jooksul pärast annuse manustamist toimus tagasipöördumine lähtetasemele, mis näitab gimeratsiili poolt DPD pärssimise pöörduvust.

Uuring Teysuno mõju kohta südame repolarisatsioonile, mis viidi läbi kaugelearenenud vähiga patsientidel, vastab negatiivse uuringu definitsioonile vastavalt rahvusvahelise kooskõlastamise konverentsi (*International Conference on Harmonisation, ICH*) juhiste. Järjepidevat seost QTcF-intervalli absoluutsete väärtuste või lähteväärtuste muutuse ja Teysuno komponentide maksimaalse plasmakontsentratsiooni vahel ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esimese faasi uuring rakendas kasutatavaks režiimiks Teysuno ja tsisplatiini kogused vastavalt 30 mg/m² ja 60 mg/m² (ilmnenud annust piiravaks toksilisuseks (DLT) olid väsimus ja diarröa ning dehüdratsioon); 25 mg/m² ja 60 mg/m²; ning 25 mg/m² ja 75 mg/m². Vaatamata viimases koguses annust piirava toksilisuse puudumisele, tsisplatiini annust üle 75 mg/m² ei tõstetud.

III faasi FLAGS uuringu esimeses tsüklis puudus ilmne seos 5-FU kontsentratsioonikõvera aluse pinna (Teysono/tsisplatiini kombinatsioon) ja 5-FU kontsentratsiooni (5-FU/tsisplatiini kombinatsioon) ning üldise elulemuse või progressioonivaba elulemuse tulemusnäitajate vahel.

Teysono komponentide ja nende metaboliitide farmakokineetika hindamiseks neerufunktsiooni kahjustusega vähipatsientidel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga vähipatsientidega viidi läbi I faasi uuring, mille käigus mõõdeti kasvajakasvatust toimet kasvaja prima üldise ravivastuse põhjal. Enamikul patsientidel (70,4%) oli parim ravivastus haiguse stabiliseerumine (vastavalt uuringu läbiviija hinnangule RECIST-kriteeriumide alusel), 29,6% patsientidest oli parim üldine ravivastus haiguse progresseerumine. Esimeses ravitsüklis ei täheldatud annust piiravat toksilisust.

Kaugelearenenud maovähk:

Andmed mitmekeskuselisest, mitmerahvuselisest (välja arvatud Aasia), randomiseeritud, kontrolliga ja avatud III faasi kliinilisest uuringust (FLAGS) toetavad kaugelearenenud maovähiga patsientide raviks Teysuno kasutamist kombinatsioonis tsisplatiiniga. Selles uuringus valiti juhuslikult 521 patsienti, keda raviti Teysuno (25 mg/m² suukaudselt kaks korda ööpäevas 21 päeva jooksul, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood) ja tsisplatiiniga (75 mg/m² veenisisesse infusioonina üks kord 4 nädala jooksul) ning 508 patsienti, keda raviti 5-fluorouratsiiliga (1000 mg/m²/24 tunni jooksul pideva intravenoosse infusioonina 1. kuni 5. päevani, mida korrati iga 4 nädala järel) ja tsisplatiiniga (100 mg/m² veenisisesse infusioonina 1. päeval, mida korrati iga 4 nädala järel). Patsientide näitajad on ära toodud tabelis 10.

Tabel 10: FLAGS uuringu patsientide demograafilised ja ravieelsed näitajad

	Teysono + tsisplatiin 75 mg/m ² (N=521)	5-FU + tsisplatiin 100 mg/m ² (N=508)
Sugu, n (%)		
Mees	382 (73)	347 (68)
Naine	139 (27)	161 (32)
Vanus, aastates		
Mediaan (vahemik)	59 (18–83)	60 (20–85)
≥65, n (%)	160 (31)	164 (32)
Rass, n (%)		
Valge	447 (86)	438 (86)
Must või afroameerika	5 (1,0)	7 (1,4)
Aasia	4 (0,8)	4 (0,8)
Ameerika indiaani või Alaska päritolu	4 (0,8)	6 (1,2)
Muud	61 (12)	53 (10)
ECOG sooritusvõime staatus, n (%)		

0	226 (43)	200 (39)
1	295 (57)	308 (61)
Peamise kahjustuse asukoht, n (%)		
Kõht	438 (84)	417 (82)
Mao-söögitoru ühendus	82 (16)	88 (17)
Mõlemad	1 (0,2)	3 (0,6)
Metastaatilised haigused, n (%)	497 (95)	488 (96)
≥2 metastaasi kohta	340 (65)	327 (64)

Üldise elulemuse esmase tulemusnäitaja osas ei olnud Teysuno kombinatsioonis tsisplatiiniga halvem 5-fluorouratsiilist kombinatsioonis tsisplatiiniga (vt tabel 11). Esmasel analüüsil kestis üldise elulemuse järelkontroll kogu analüüside komplektis 18,3 kuud.

Tabel 11: Üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus FLAGS uuringus

Tulemusnäitaja Populatsioon	Teysono + tsisplatiin		5-FU + tsisplatiin		Riskisuhe [95% CI]
	N	Mediaan [95% CI], kuud	N	Mediaan [95% CI], kuud	
Üldine elulemus					
Ravikavatsuslik (ITT)	527	8,5 [7,9; 9,3]	526	7,9 [7,2; 8,5]	0,94 [0,82; 1,07]
Kogu analüüsitav kogum	521	8,6 [7,9; 9,5]	508	7,9 [7,2; 8,5]	0,92 [0,80; 1,05]
Progressioonivaba elulemus					
Kogu analüüsitav kogum	521	4,8 [4,0; 5,5]	508	5,5 [4,4; 5,8]	0,99 [0,86; 1,14]

CI = usaldusintervalli arvutus; kogu analüüside komplekt = kõik ravitud patsiendid randomiseeritud, jaotuse järgi analüüsitud (esmase analüüsi populatsioon)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Teysuno kohta läbi viidud uuringute tulemusi mao adenokartsinoomiga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Metastaatiline kolorektaalvähk pärast Teysuno'le üleminekut, kui teise fluoropürimidiiniga ravi jätkamine ei olnud võimalik käe-jala sündroomi või kardiovaskulaarse toksilisuse tõttu

Euroopa kohortuuringus, milles 200 patsienti viidi kardiotoksilisuse tõttu ravilt 5-FU või kapetsitabiiniga üle ravile Teysuno'ga, on metastaatilise kolorektaalvähiga patsientide alarühm (n = 53). Selles alarühmas saadi enamik patsiente (92%) ohutult üle viia ravile Teysuno'ga ja jätkata ravi olenemata ravi kombinatsioonidest, korduvat kardiotoksilisust esines 8%-l (kõik juhud 1. aste). Niisuguse üleminekul oli 100%-l patsientidest võimalik lõpetada plaanitud keemiaravi. Lisaks oli metastaatilise haigusega kolorektaalvähiga patsientide mediaanne üldine elulemus 26 kuud (95% CI 22...31) ja viie aasta elulemus 12%.

Hollandi kolorektaalvähi registri (PLCRC) põhjal tehtud retrospektiivses kohortuuringus 47-l metastaatilise kolorektaalvähiga patsiendil, kes viidi üle ravile S-1-ga kapetsitabiini põhjustatud käe-jala sündroomi (n = 36) või kardiotoksilisuse (n = 10) tõttu, oli mediaanne aeg ravi alustamisest kapetsitabiiniga kuni dokumenteeritud haiguse progresseerumiseni pärast ravi alustamist S-1-ga 414 päeva (95% usaldusvahemik 332...568 päeva).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Teysono kombinatsioonis tsisplatiiniga ühe ja mitmekordse annuse farmakokineetikat hinnati kolmes uuringus. Viidi läbi 18 täiendavat farmakokineetika uuringut, kus kasutati monoteerapiana vastavat režiimi. Kõik uuringud viidi läbi kasvaja patsientidel.

Imendumine

Pärast Teysuno ühekordset manustamist inimesele annuses 50 mg (väljendatuna tegafuuri sisaldusena; ligikaudu 30 mg/m² kehapindala 1,56 kuni 2,10 m² alusel tüüpilisele patsiendile; N=14) oli Teysuno komponentide tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili mediaanne T_{max} (aeg maksimaalse kontsentratsioonini) vastavalt 0,5, 1,0 ja 2,0 tundi ning AUC_{0-inf} (kontsentratsioonikõvera alune pindala) ja C_{max} (maksimaalne plasmakontsentratsioon) keskmine ± standardhälve (SD) olid 14595 ± 4340 ng.h/ml ja 1762 ± 279 ng/ml tegafuuri, 1884 ± 640 ng.hr/ml ja 452 ± 102 ng/ml gimeratsiili, 556 ± 281 ng.h/ml ja 112 ± 52 ng/ml oteratsiili puhul. 5-FU mediaanne T_{max} oli 2,0 tundi, keskmine AUC_{0-inf} ja C_{max} olid vastavalt 842 ± 252 ng.h/ml ja 174 ± 58 ng/ml. Tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili ja 5-FU tasemed olid mõõdetavad 10 tunni jooksul manustamisest. 30 mg/m² annuste manustamise järel saavutatakse tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili püsikontsentratsioonid hiljemalt 8. päeval.

Pärast mitme annuse manustamist (30 mg/m², väljendatuna tegafuuri sisaldusena, kaks korda ööpäevas 14 päeva jooksul; N=10), oli keskmine tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili T_{max} vastavalt 0,8; 1,0 ja 2,0 tundi ning AUC_(0-12h) ja C_{max} vastavad keskmised ± standardhälve (SD) olid 19967 ± 6027 ng.h/ml ja 2970 ± 852 ng/ml tegafuuri, 1483 ± 527 ng.h/ml ja 305 ± 116 ng/ml gimeratsiili ja 692 ± 529 ng.h/ml ja 122 ± 82 ng/ml oteratsiili puhul. 5-FU mediaanne T_{max} oli 2,0 tundi ja keskmine AUC_(0-12h) ja C_{max} olid vastavalt 870 ± 405 ng.h/ml ja 165 ± 62 ng/ml.

Teysono manustamine täis kõhuga põhjustas AUC_{0-inf} vähenemise oteratsiili puhul ligikaudu 71% võrra ja gimeratsiili puhul ligikaudu 25% võrra, võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Samaaegne prootonpumba inhibiitori (PPI) manustamine vähendas toidu mõju oteratsiili farmakokineetilisele profiilile, kuid ebapiisavalt, et toidu mõju täielikult välistada. 5-FU manustamisel täis kõhuga vähenes AUC_{0-inf} 15%, võrreldes tühja kõhuga ja tegafuuri süsteemset saadavust toit ei mõjutanud (mis näitab seega toidu mõju puudumist).

5-FU keskmine AUC_{0-inf} ja C_{max} olid pärast Teysuno manustamist (50 mg, väljendatuna tegafuuri sisaldusena) ligikaudu 3 korda suuremad kui pärast ainult tegafuuri manustamist (800 mg), samas olid pärast Teysuno manustamist 5-FU metaboliidi α-fluoro-β-alaniini (FBAL) AUC_{0-inf} ja C_{max} väärtused ligikaudu 15 kuni 22 korda madalamad kui pärast tegafuuri manustamist.

Teysono oteratsiili komponent ei mõjutanud 5-FU, tegafuuri, gimeratsiili, α-fluoro-β-alaniini (FBAL) ega uratsiili farmakokineetilisi profiile. Gimeratsiili komponent ei mõjutanud tegafuuri farmakokineetilist profiili.

Jaotumine

Oteratsiil, gimeratsiil, 5-FU ja tegafuur olid valkudega seotud vastavalt 8,4%, 32,2%, 18,4% ja 52,3%. 0,1 kuni 1,0 µg/ml oteratsiili, gimeratsiili ja 5-FU ja 1,2 kuni 11,8 µg/ml tegafuuri sisaldusel ei olnud valkude sidumine inimese seerumis kontsentratsioonist sõltuv.

Kliinilised andmed Teysuno radioaktiivselt märgistatud komponentide jaotuse kohta puuduvad. Ehkki andmeid Teysuno veenisisesest kasutamise kohta inimestel ei ole, võib jaotusruumala ligikaudselt hinnata ilmse jaotusruumala ja uriiniga eritumise andmete järgi, mis on tegafuuri, gimeratsiili ja oteratsiili puhul vastavalt 16 l/m², 17 l/m² ja 23 l/m².

Biotransformatsioon

Tegafuuri peamine metaboolne rada on biotransformatsioon 5-fluorouratsiiliks CYP2A6 vahendusel maksas, sest gimeratsiil oli stabiilne inimese maksa homogenaadis (S9 fraktsioon) adeniin-3'-fosfaadi 5'-fosfosulfaadi liitiumsoolaga (PAPS; sulfotransferaasi kaasfaktor) või nikotiinamiid-adeniindinukleotiid-fosfaadis (NADPH). Tuginedes *in vitro* uuringute tulemustele lagundatakse maohapetega osa oteratsiilist mitte-ensümaatilisel 5-asauratsiiliks (5-AZU) ning muundatakse seejärel seedetraktis tsüaanuurhappeks (CA). 5-asauratsiil ja tsüaanuurhape ei pärsi OPRT ensüümi aktiivsust. Madala läbilaskvuse tõttu metaboliseerub maksas ainult väike kogus oteratsiili.

Inimese maksa mikrosoomide kasutusega *in vitro* hinnang näitas, et ei tegafuur, gimeratsiil ega oteratsiil ei avaldanud mingit olulist pärssivat mõju testitud tsütokroomi P450 isoensüümide aktiivsusele (so CYP1A1/2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A4).

Inimese hepatotsüütide primaarsete kultuuride kasutusega *in vitro* hinnang näitas, et tegafuuril (0,7...70 µM), gimeratsiilil (0,2...25 µM) ja oteratsiilil (0,04...4 µM) oli vähene või puudus induktiivne mõju CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4/5 metaboolsele tegevusele.

Uratsiili plasmakontsentratsioonide kasutamisel DPD aktiivsuse hindamiseks ei ilmnenu kliinilistes uuringutes pärast ühe 800 mg annuse tegafuuri manustamist märgatavaid muutusi uratsiili plasmakontsentratsioonis, samas kui pärast ühekordse 50 mg annuse Teysuno manustamist tõusid uratsiili kontsentratsioonid vereplasmas märkimisväärselt (mis näitab DPD pärssimist gimeratsiili poolt). Nii ühe annuse Teysuno (50 mg) kui mitme annuse (30 mg/m² kaks korda päevas) manustamise järgselt inimesele ilmnemaksimaalsed uratsiili kontsentratsioonid, mis näitavad DPD pärssimist, ligikaudu 4 tundi pärast manustamist. Sarnast inhibitsiooni täheldati ühekordse ja mitmekordse manustamise järel. Uratsiili plasmakontsentratsioonide tagasipöördumine ravieelsele toimus umbes 48 tundi pärast manustamist, mis näitab gimeratsiili poolt DPD pärssimise pöördumist.

Eliminatsioon

Inimesel pärast Teysuno manustamist (tegafuuri sisaldusega, 5-FU eelravim) vaadeldud 5-FU terminaalset eliminatsiooni poolestusaeg ($T_{1/2}$) oli pikem (ligikaudu 1,6...1,9 tundi) kui varem teatatud 5-FU veenisisesel manustamise järel (10...20 minutit). Pärast Teysuno ühekordset annust jäid $T_{1/2}$ väärtused tegafuuril 6,7 kuni 11,3 tunni, gimeratsiilil 3,1 kuni 4,1 tunni ja oteratsiilil 1,8 kuni 9,5 tunni piiridesse.

Pärast Teysuno ühekordset manustamist eritati ligikaudu 3,8% kuni 4,2% tegafuurist, 65% kuni 72% gimeratsiilist ja 3,5% kuni 3,9% oteratsiilist muutumatul kujul uriiniga. Metaboliitide hulgas, 9,5% kuni 9,7% manustatud tegafuurist eritati uriiniga 5-FU kujul ja ligikaudu 70% kuni 77% FBAL kujul, mis moodustab ligikaudu 83% kuni 91% manustatud Teysuno annusest (tegafuur + 5-FU + FBAL kokku). Pärast Teysuno manustamist ei avaldanud gimeratsiil tegafuuri, FBAL ja 5-FU renaalsete kliirensile mõju võrreldes ainult tegafuuri manustamise järgse kliirensiga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Esimese faasi uuringus Jaapanis, kus kasutati 5 annustamise rühma, kus annused jäid vahemikku 25 kuni 200 mg/keha kohta, esines annusele proportsionaalne tegafuuri, gimeratsiili, oteratsiili saadavuse tõus. Ehkki 5-FU saadavuse tõus kaldus olema suurem, kui tõusva tegafuuri annusega proportsioonis.

Farmakokineetika erinevatel populatsioonidel

Teysono komponentide ja metaboliitide populatsiooni farmakokineetika analüüs hindas 315 patsiendil erinevate tegurite mõju, sealhulgas sugu, vanus, toitumine, etnilisus (europiidne *versus* mongoliidne rass), neerufunktsiooni ja maksafunktsioon. Neerutalitlus, mida näitab kreatiniini kliirens, oli primaarne faktor, mis mõjutas gimeratsiili ja 5-fluorouratsiili saadavust. Kui neerufunktsioon halvenes, tõusis 5-fluorouratsiili tasakaalukontsentratsiooni ekspositsioon. Analüüs näitas ka, et vanuse kasvamisega ilmnenu Teysuno farmakokineetika muutumise trend oli mõõdetud kreatiniini kliirensi järgi seoses neerufunktsiooniga.

Neerukahjustus

Teysono monoterapia esimese faasi uuringus, kus uuriti komponentide ja metaboliitide farmakokineetikat normaalse ja kahjustatud neerufunktsiooniga, kerge neerukahjustusega patsientidel (CrCl 51...80 ml/min), kes said sama monoterapiat annusega 30 mg/m² kaks korda ööpäevas (monoterapias maksimaalselt talutav annus) ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (CrCl >80 ml/min) tõusis keskmine 5-FU AUC_{0-inf} võrreldes normaalsete patsientidega. Mõõduka

neerukahjustusega patsientidel (CrCl 30...50 ml/min) keda raviti vähendatud annusega 20 mg/m² kaks korda päevas, ei ilmnenu võrreldes normaalse grupiga keskmise 5-fluorouratsiili AUC_{0-inf} märkimisväärset tõusu. Selles uuringus 5-FU saadavuse tõus kerge neerukahjustusega patsientidel koos populatsiooni farmakokineetika analüüsi simulatsiooni tulemustega viitavad sellele, et Teysuno annusega 25 mg/m² kaks korda ööpäevas kerge neerukahjustusega patsientidel võib saavutada plasmas 5-FU kontsentratsiooni taseme, mis sarnaneb sellega, mis saadi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel keda raviti monoterapiaga 30 mg/m² kaks korda ööpäevas ja samuti mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kellele manustati 20 mg/m² kaks korda ööpäevas.

Pärast Teysuno vähendatud annuse 20 mg/m² manustamist üks kord ööpäevas raske neerukahjustusega patsientidele (CrCl <30 ml/min) olid 5-FU ühekordse annuse AUC_{0-inf} ja mitmekordse annuse AUC_{0-τ} väärtused raske neerukahjustusega patsientide rühmas ligikaudu kaks korda kõrgemad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientide rühmas, kellele manustati Teysuno't 30 mg/m² kaks korda ööpäevas. Seega võib eeldada, et 5-FU ööpäevane süsteemne saadavus on kõnealustes ravirühmades võrreldav, sest ööpäevane süsteemne saadavus raske neerukahjustusega patsientide rühmas põhineb Teysuno manustamisel üks kord ööpäevas, samas kui 5-FU ööpäevane süsteemne saadavus normaalse neerufunktsiooniga patsientidel põhineb Teysuno manustamisel kaks korda ööpäevas. Samas peab märkima, et 5-FU süsteemne saadavus võib raske neerukahjustusega patsientidel varieeruda ja olla oodatust suurem seoses kõnealustel patsientidel esineva neerufunktsiooni ebastabiilsusega.

Maksakahjustus

Pärast Teysuno ühekordset või korduvat manustamist 30 mg/m² kaks korda ööpäevas kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidele ei erinenud 5-FU, tegafuuri, gimeratsiili või oteratsiili AUC oluliselt normaalse maksafunktsiooniga patsientide omast. Pärast ühekordset manustamist olid 5-FU ja gimeratsiili C_{max} raske maksakahjustusega rühmas oluliselt madalamad kui normaalse maksafunktsiooniga rühmas, kuid pärast korduvat manustamist seda erinevust ei täheldatud.

Etnilised erinevused

Esimese faasi uuring uuris Teysuno monoterapiat farmakokineetikat mongoliidsetel (Hiina/Malai) ja europiidsetel (USA) patsientidel. Võrreldes europiidse rühmaga oli mongoliidse rühma patsientidel madalam CYP2A6 aktiivsus, mis oli kooskõlas kõrgema tegafuuri AUC₀₋₁₂ ja pikema T_{1/2}-ga. Gimeratsiili ja uratsiili AUC₀₋₁₂ väärtused olid kahe rühma vahel võrreldavad, viidates sellele, et DPD inhibitsioon on mongoliidsetel ja europiidsetel rühmal sarnane. 5-FU saadavus ei olnud kahe rühma vahel statistiliselt oluliselt erinev. Oteratsiili AUC₀₋₁₂ mongoliidsetes rühmas oli ligikaudu pool europiidse rühma omast, ehkki selline erinevus ei olnud suurte individuaalsete erinevuste tõttu statistiliselt märkimisväärne.

Jaapani patsientide uuringud viitavad CYP2A6*4 polümorfismi mõjule Teysuno farmakokineetikas. Kuigi CYP2A6 teiseid seostatakse tegafuuri farmakokineetilise varieeruvusega, on gimeratsiili kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC), mida mõjutab reaalne funktsioon, 5-FU farmakokineetilises varieeruvuses peamiseks determineerivaks teguriks. III faasi (FLAGS) uuringus oli CYP2A6*4 alleeliga patsientidel tegafuuri kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) oluliselt kõrgem kui märkimisväärseid erinevusi 5-FU kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja kõrvaltoimete osas ei leitud. Seetõttu Aasia ja Lääne rahvaste vahelised CYP2A6 polümorfismi erinevused ei näi olevat populatsioonidevahelise MTD erinevuste peamine determineeriv tegur. Piiratud andmed, mis on saadaval Teysuno'ga ravitud Jaapani CYP2A6*4/*4 genotüübiga patsientide kohta, viitavad siiski 5-FU taseme märkimisväärsele vähenemisele selles alampopulatsioonis. Selles alampopulatsioonis soovitusel annustamise kohta puuduvad. CYP2A6*4 alleel on europiidsetes populatsioonides harvaesinev.

Lapsed

Teysuno farmakokineetilisi uuringuid lastel läbi viidud ei ole.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva manustamise toksilisuse uuringud rottidel, koertel ja ahvidel näitasid muutusi, mida tüüpiliselt seostatakse vähivastaste ravimpreparaatide manustamisega, avaldades populatsioonidele tsütotoksilisi mõjusid nagu kiiresti jagunevad rakud, aneemia, immuun- ja seedesüsteemi funktsioonide langus, spermatogeneesi häired ja isas- ning emasloomade reproduktiivsete organite atroofia.

Teysuno`ga ravi põhjustas rottidel (keratoos taldadel) ja koertel (naha koorumine ja erosioonid) erinevaid nahanähte. Lisaks täheldati korduval manustamisel koertel naha ja silmade hüperpigmentatsiooni ning sarvkesta läbipaistmatust ja rottidel katarakte. Need muutused olid pöörduvad.

Teysuno ei mõjuta rottidel isaste ega emaste fertiilsust; siiski manustamine ükskõik millisel ajal viljastumisjärgselt põhjustas rottide ja küülikute loodetel mitmeid väliseid, siseelundite ja luustiku kõrvalekaldeid. Seepärast on kliiniliste annustega arenguhäireid põhjustava toksilisuse risk kõrge, peamiselt seoses tegafuuriga (5-FU) ja vähemal määral oteratsiiliga.

Teysuno ei olnud ei rottide ega hiirte puhul kantserogeenne. *In vitro* Ames'i testis uurimisel ei leitud Teysuno mutageensust Teysuno oli *in vitro* Hiina hamstri kopsurakkudes klastogeense toimega ja *in vivo* hiire luuüdis nõrgalt klastogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)
Naatriumlaurüülsulfaat
Talk

Trükitint

Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Indigokarmiin (E132)
Karnaubavaha
Pleegitatud šellak
Glütserüülmonooleaat

6.2 Sobimatus

Ei.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks PCTFE/PVC/Al läbipaistmatud blister sisaldab 14 kapslit. Üks pakend sisaldab 42 või 84 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast kapslite käsitlemist tuleb käed pesta.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. märts 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19. november 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Iirimaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kõvakapslid
tegafuur/gimeratsiil/oteratsiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 15 mg tegafuuri, 4,35 mg gimeratsiili ja 11,8 mg oteratsiili (soolana).

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi.

Lisainfo saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

42 kapslit

84 kapslit

126 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/669/001

EU/1/11/669/002

EU/1/11/669/005

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. VÄLJASTAMISE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kapslid
tegafurum/gimeracilum/oteracilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Nordic Group B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kõvakapslid
tegafuur/gimeratsiil/oteratsiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg tegafuuri, 5,8 mg gimeratsiili ja 15,8 mg oteratsiili (soolana).

3. ABIAINETE LOETELU

Sisaldab laktoosi.

Lisainfo saamiseks lugege infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid

42 kapslit

84 kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Nordic Group B.V., Siriusdreef 41, 2132 WT Hoofddorp, Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/669/003

EU/1/11/669/004

13. PARTII NUMBER

Partii nr

14. VÄLJASTAMISE KLASSIFIKATSIOON

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kapslid
tegafurum/gimeracilum/oteracilum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Nordic Group B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Teysuno 15 mg/4,35 mg/11,8 mg kõvakapslid Tegafuur/gimeratsiil/oteratsiil

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Teysuno ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Teysuno võtmist
3. Kuidas Teysuno't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Teysuno't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Teysuno ja milleks seda kasutatakse

Teysuno sisaldab toimeaineid tegafuur, gimeratsiil ja oteratsiil.

Teysuno kuulub kasvajavastaste ainetena tuntud fluoropürimidiinrühma ravimite hulka, mis peatavad vähirakkude kasvu.

Arstid kirjutavad Teysuno't välja:

- kaugelearenenud maovähi raviks täiskasvanutele ja seda kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga;
- jämesoole- ja pärasoolevähi raviks, mis on levinud (metastaasidega) ja mille puhul ei ole võimalik jätkata teise fluoropürimidiiniga (vähivastane ravim Teysuno'ga samast ravimirühmast) käe- või jalanahal (käe-jala sündroom) või südamega seoses tekkinud kõrvaltoimete tõttu. Teysuno't kasutatakse üksi või koos teiste vähivastaste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Teysuno võtmist

Teysuno't ei tohi võtta:

- kui olete tegafuuri, gimeratsiili, oteratsiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate teisi fluoropürimidiinrühma vähivastaseid ravimeid, nt fluorouratsiili või kapetsitabiini, või teil on olnud raskeid ja ootamatuid reaktsioone fluoropürimidiinidele;
- kui te teate, et teil ei ole ensüümi dihidropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsust (täielik DPD puudulikkus);
- kui te olete rase või imetate;
- kui teil on raskeid verehaigusi;
- teil on neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi;
- teid ravitakse praegu või on viimase 4 nädala jooksul ravitud brivudiiniga osana *herpes zoster*'i (tuulerõuged või vöötohatis) ravist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Teysuno võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil on

- verehaigusi;

- neeruhaigus;
- kõhu ja/või soolestiku probleemid, nagu valu, kõhulahtisus, oksendus ja vedelikupuudus;
- silmade häired nagu kuivsilmsus või suurenenud pisaravool;
- praegune või varasem maksainfektsioon B-hepatiidi viirusega, kuna teie arst võib soovida teid täpsemalt jälgida;
- ensüümi dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD) aktiivsuse osaline puudulikkus;
- pereliige, kellel on ensüümi dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD) osaline või täielik puudulikkus.

DPD puudulikkus: DPD puudulikkus on geneetiline seisund, millega tavaliselt ei kaasne terviseprobleemide, kui te ei tarbi teatud ravimeid. Kui teil on DPD puudulikkus ja te võtate Teysuno't, on teil suurenenud risk tõsiste kõrvaltoimete avaldumiseks (loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi alustamist soovitatakse kontrollida DPD puudulikkuse suhtes. Kui teil puudub ensüümi aktiivsus, siis te ei tohi Teysuno't võtta. Vähenenud ensüümi aktiivsuse (osaline puudulikkus) korral võib arst määrata teile vähendatud annuse. Ka negatiivse DPD puudulikkuse testi tulemuse korral võivad siiski esineda rasked ja eluohtlikud kõrvaltoimed.

Lapsed ja noorukid

Teysono't ei soovitata manustada lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat.

Muud ravimid ja Teysuno

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Te ei tohi võtta brivudiini (viirusvastane ravim võotohatise või tuulerõugete raviks), kui teil on käimas ravi Teysuno'ga (kaasa arvatud ravivabadel perioodidel, mil te Teysuno kapsleid ei võta).

Kui olete võtnud brivudiini, peate ootama vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist brivudiiniga ja enne ravi alustamist Teysuno'ga. Vt ka lõik „Ärge võtke Teysuno't“.

Samuti peate te olema eriti ettevaatlik, kui te võtate üht järgmistest ravimitest:

- teised fluoropürimidiinipõhised ravimid, nt seentevastane flutsütosiin; Teysuno't ei tohi asendada teise suukaudse fluoropürimidiinrühma ravimiga;
- Teysuno't aktiveerivat ensüümi CYP2A6 pärssivad ravimid, nt tranüültsüpromiin ja metoksaleen;
- foliinhape (kasutatakse sageli keemiaravis koos metotreksaadiga);
- verehüübivust pidurdavad ravimid: kumariinilaadsed antikoagulandid, nt varfariin;
- krampide või värina vastased ravimid, nt fenütoiin;
- podagravastased ravimid, nt allopurinool.

Teysuno koos toidu ja joogiga

Teysono't peab võtma vähemalt üks tund enne või üks tund pärast sööki.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Te ei tohi võtta Teysuno't kui te olete rase või arvate, et võite olla rase.

Mehed peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu Teysuno'ga.

Naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Teysuno'ga ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu. Kui te sel ajal rasestute, peate teavitama oma arsti.

Ravi ajal Teysuno'ga ei tohi imetada.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik, sest Teysuno võib põhjustada väsimust,

uimasust või nägemise hägustumist. Kahtluste korral pidage nõu oma arstiga.

Teysuno sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud liiki suhkruid, siis konsulteerige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

3. Kuidas Teysuno't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Teie arst määrab, millise annuse peate võtma, millal seda võtta ja kui kaua te peate seda võtma. Teysuno annuse määrab arst teie kaalu ja pikkuse alusel. Arst võib vähendada annust, kui teil tekivad liiga rasked kõrvaltoimed.

Teysuno kapslid tuleb alla neelata koos veega vähemalt 1 tund enne või 1 tund pärast sööki. Teysuno't tuleb võtta kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul).

Maovähi korral:

Teysuno kapsleid manustatakse harilikult 21 päeva, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood (sel ajal kapsleid ei võeta). See 28-päevane periood on üks ravitsükkel. Tsükleid korratakse.

Teysuno't kasutatakse koos teise vähivastase ravimiga, mille nimi on tsisplatiin. Tsisplatiini manustamine lõpetatakse pärast 6 ravitsükli. Pärast ravi lõpetamist tsisplatiiniga võib ravi Teysuno'ga jätkata.

Jämesoole- või pärasoolevähi korral, mis on levinud:

Teysuno kapsleid manustatakse harilikult 14 päeva, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood (sel ajal kapsleid ei võeta). See 21-päevane periood on üks ravitsükkel. Tsükleid korratakse.

Teysuno't kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega (tsisplatiin, oksaliplatiin, irinotekaan või bevatsizumab) ja see oleneb teie ravist.

Kui te võtate Teysuno't rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud kapsleid rohkem kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui unustate Teysuno't võtta

Ärge võtke vahelejäädud annust ja ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Selle asemel järgige oma tavapärasest raviskeemi ning pöörduge oma arsti poole.

Kui lõpetate Teysuno võtmise

Ravi lõpetamine Teysuno'ga ei põhjusta mingeid kõrvaltoimeid. Juhul kui kasutate verehüübimist vähendavaid või krampidevastaseid ravimeid, võib arstil olla vaja nende ravimite annust kohandada pärast ravi lõppu Teysuno'ga.

Kui teil on küsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned sümptomid on patsientide jaoks hõlpsasti kõrvaltoimetena tuvastatavad, kuid mõnede teiste sümptomite kindlakstegemiseks on vaja vereproovi. Arst arutab seda teiega ning selgitab ravi võimalikke riske ja kasu.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 patsiendil 10-st) on muuhulgas:

- **Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus**
 - Kui kõhulahtisus esineb enam kui 4 korda päevas või öösel või kui koos kõhulahtisusega esineb suu valulikkus, **lõpetage Teysuno võtmine ja võtke kohe ühendust arstiga.**
 - Kõhulahtisuse korral vältige kiudaineterikkaid, rasvaseid ja teravamaitselisi toite.
 - Jooge toidukordade vahel rohkelt vett kaotatud vedeliku asendamiseks ja veepuuduse, vähese vere mahu vältimiseks ning soolade ning vere keemilise tasakaalu säilitamiseks.
 - Kui tunnete iiveldust ja oksendate annuse välja, informeerige sellest ilmtingimata arsti. Ärge asendage annust, mille välja oksendasite.
 - Kui oksendate 24 tunni jooksul rohkem kui kaks korda, **lõpetage Teysuno võtmine ning pöörduge kohe arsti poole.**
 - Iivelduse ja oksendushoogude leevendamiseks:
 - iivelduse ajal lamage või hingake sügavalt;
 - vältige pigistavat riietust.
- **Vere punaliblede vähesus**, mis põhjustab aneemiat
 - Teil võivad tekkida sellised sümptomid nagu käte ja jalgade külmetamine, kahvatus, pearinglus, väsimus, hingeldus.
 - Kui teil tekib ükskõik milline ülal loetletud sümptomitest, püüdke mitte liiga palju töötada ning magage ja puhake piisavalt.
- **Vere valgeliblede vähesus**, mis suurendab raskete paiksete (nt suu, kopsu, kuseteede) või vere infektsioonide riski
 - Teil võivad esineda sellised sümptomid nagu palavik, külmetus, kõha, kurguvalu.
 - Kui teil on palavik 38,5°C või kõrgem, **lõpetage Teysuno võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.**
 - Infektsioonide vältimiseks vältige rahvarikkaid kohti, kuristage koju saabumisel kurku ning peske käsi enne sööki ning enne ja pärast tualetis käimist
- **Vereliistakute vähesus**, mis suurendab veritsusohu.
 - Kui teil on veritsus nahal, suus (põhjustatuna hammaste harjamisest), ninas, hingamisteedes, maos, soolestikus jne, **lõpetage Teysuno võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.**
 - Verejooksu ennetamiseks vältige rasket füüsilist tööd ning tugevaid treeninguid, mis võivad tekitada vigastusi ja verevalumeid. Naha kaitsmiseks kandke avaraid riideid. Olge ettevaatlik hammaste pesemisel ja nina nuuskamisel.
- **Isutus (anoreksia)** võib põhjustada kaalukaotust ja vedelikuvaegust (dehüdratsioon).
 - Teil võib tekkida dehüdratsioon, kui teie söögis ja/või joogis ei sisaldu küllaldaselt vett.
 - Kui teil esineb dehüdratsioon, võivad sümptomiteks olla suukuivus, nõrkus, kuiv nahk, pearinglus, krambid.
 - Püüdke süüa sagedamini ja väiksemates kogustes. Vältige rasvaseid või tugeva lõhnaga toite. Isegi kui te ei tunne nälga, sööge nii palju kui suudate, et säilitada vere piisav toitainesisaldus.
 - Kui tunnete end väsinuna ja teil on palavik koos söögiisu kaotusega, pöörduge kohe arsti poole.
- **Närvisüsteemi häired:** te võite tunda tuimust, kihelust, valu, tundeäireid, lihasnõrkust, värisemist või liikumisraskusi.
- **Nõrkus ja väsimus**, mis võivad olla teiste ravimite kõrvalmõjudeks.

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida 1 kuni 10 patsiendil 100-st) on muuhulgas:

- **Närvisüsteem:** peavalu, pööritustunne, unetus, maitsemuutused
- **Silmad:** silmaprobleemid, ebamugavustunne suurenenud või vähenenud pisaravoolu tõttu, nägemishäired, raske haigus koos villidega silmades ja silma sarvkesta epiteeli irdumisega (sarvkesta erosioon)
- **Kõrvad:** kuulmishäired
- **Veresooned:** kõrge või madal vererõhk, verehüübed jalas või kopsus
- **Kopsud ja hingamisteed:** õhupuudus, kõha
- **Soolestik ja suu:** suukuivus, suu, kurgu ja söögitoru valulikkus, luksumine, kõhuvalu, seedehäired, mao või soolte põletik, mao, peensoole ja jämesoole mulgustumine

- **Maks:** kollased silmad ja nahk, muutused maksatalitluse laboratoorses näitajates
- **Nahk:** juuste väljalangemine, sügelus, lööve või dermatiit, nahareaktsioon, kuiv nahk, palmoplantaarne erütrodüsesteesia (valu, käte ja/või jalgade paistetus ja punetus), pigmenteerunud laigud nahal
- **Neerud:** vähenenud uriini hulk, neerude tööd näitava vereanalüüsi tulemustes muutused, neerukahjustus ja -puudulikkus
- **Muud:** külmetus, kaalukaotus, paistetus teatud piirkondades ja lihaste-luuvalu.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida 1 kuni 10 patsiendil 1000-st) on muuhulgas:

- **Psüühika:** hallutsinatsioonid, isiksuse muutus, suutmatus paigal istuda, segasus, närvilisus, depressioon, seksuaalne düsfunktsioon
- **Närvisüsteem:** hääle muutus, suutmatus kõnelda ja mõista sõnu, mäluprobleemid, ebakindel kõnnak, tasakaaluhäired, ühepoolne keha jõuetus, unisus, närvipõletik, häirunud lõhnataju, aju talitlushäire, minestamine, teadvusekaotus, rabandus, krambid
- **Silmad:** sügelevad ja punased silmad, allergilised silmareaktsioonid, ülemise silmalau allavaje
- **Kõrvad:** tasakaaluhäire, kõrvade lukkumine, ebamugavustunne kõrvas
- **Süda:** ebaregulaarne või kiire südametöö, valu rindkeres, liigne vedeliku kogunemine südame ümber, südameatakk, südamepuudulikkus
- **Veresooned:** veenipõletik, kuumahood
- **Kopsud ja hingamisteed:** nohu, hääle muutus, ninakinnisus, neelupunetus, heinanohu
- **Soolestik ja suu:** vedelik kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, suurenenud süljeeritus, ülemäärane röhitsemine, huulte põletik, sedehyäired, suu valulikkus, söögitoru lihaste ebanormalsed kokkutõmbed, mao ja soolestiku ummistus, maohaavand, kõhukelmetagune sidekoestumine, hammaste haprus või kerge murdumine, neelamisraskused, süljenäärmete kahjustus, päraku veenilaiendid
- **Nahk:** nahavärvi kaotus, nahaketendus, liigne karvakasv kehal, küünte kootumine, liigne higistamine
- **Üldine:** üldine seisundi halvenemine, kehakaalu tõus, süstekoha punetus ja paistetus, vähivalu ja veritsus, mitme elundi puudulikkus
- **Muutused vereanalüüside tulemustes:** kõrge veresuhkur, kõrge vere lipiididesisaldus, muutused vere hüübimise ajas, vererakkude arvu tõus, madal või kõrge valgusisaldus
- **Muud:** sage urineerimine, veri uriinis, kaelavalu, seljavalu, rinnavalu, lihaste pingsus või krambid, liigeste turse, ebamugavustunne jäsemetes, lihasnõrkus, liigesepõletik ja –valu.

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida 1 kuni 10 patsiendil 10000-st) ja väga harvad kõrvaltoimed (vähem kui 1 patsiendil 10000-st) on muuhulgas:

- äge maksapuudulikkus,
- kõhunäärme infektsioon,
- lihastoonuse kaotus,
- lõhnataju kaotus,
- päikeseallergia,
- ulatuslik vere hüübimine või verejooks,
- haigus, mis mõjutab aju valgeollust,
- raske haigus koos villidega nahal, suus ja suguelunditel,
- B-hepatiidi nakkuse kordumine (reaktiivatsioon), kui teil on varem olnud B-hepatiit (maksainfektsioon).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime või märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, siis rääkige sellest oma arstile.

Kui ükskõik milline kõrvaltoime muutub tõsiseks, lõpetage Teysuno võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Teysuno't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast “Kõlblik kuni” või “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Teysuno sisaldab

- Toimeained on tegafuur, gimeratsiil ja oteratsiil.
Iga kõvakapsel sisaldab 15 mg tegafuuri, 4,35 mg gimeratsiili ja 1,8 mg oteratsiili (monokaaliumina).

- Abiained on:

Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat
Kapsli kest: želatiin, punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat, talk
Värv: punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132), karnaubavaha, pleegitatud šellak, glütserüülmonooleaat

Kuidas Teysuno välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapslid on valge kapslikeha ja läbipaistmatu pruuni kapslikaanega, mille peale on halli värviga trükitud “TC448”. Kapslid on blistrites, igas 14 kapslit.

Igas pakis on 42 kapslit, 84 kapslit või 126 kapslit.

Müügiloa hoidja

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

Tootja

Nordic Pharma B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60

Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Nordic Pharma
Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224
info@nordicpharma.be

Lietuva

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Tél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28
00 info@nordicpharma.com

България

AMRING FARMA SRL,
Tel. : +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Luxembourg/Luxemburg

Nordic Pharma
Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224
info@nordicpharma.be

Česká republika
NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Danmark
Nordic Drugs
Tlf: +46 (0)40 36 66 00
info@nordicdrugs.se

Deutschland
Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Eesti
Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ελλάδα
Aenorasis S.A.
Τηλ: +30 210 6136332
info@aenorasis.gr

España
Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

France
Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Hrvatska
Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ireland
Nordic Pharma Ireland
Tel: +353 (0)1 400 4141
info@nordicpharma.ie

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia
Nordic Pharma
Tel: +39 (0)2 753 2629
info@nordicpharma.it

Magyarország
NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Malta
Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Nederland
Nordic Pharma BV
Tel: +31 (0)85 48 35 871
info-nl@nordicpharma.com

Norge
Nordic Drugs
Tlf: +46 40-36 66 00
info@nordicdrugs.no

Österreich
Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Polska
AMRING FARMA SRL,
Tel. : +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Portugal
Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

România
AMRING FARMA SRL,
Tel. : +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Slovenija
NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel.: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Slovenská republika
NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel.: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Suomi/Finland
Nordic Drugs
Puh/Tel: +358 (0)10 231 1040
info@nordicdrugs.fi

Κύπρος

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Sverige

Nordic Drugs AB
Tel: +46 (0)40 36 66 00
info@nordicdrugs.se

Latvija

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

United Kingdom

(Northern Ireland)
Nordic Pharma Ireland
Tel: +353 (0)1 400 4141
info@nordicpharma.ie

Infoleht on viimati koostõlastatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakendi infoleht: informatsioon kasutajale

Teysuno 20 mg/5,8 mg/15,8 mg kõvakapslid

Tegafuur/gimeratsiil/oteratsiil

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Teysono ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Teysono võtmist
3. Kuidas Teysono't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Teysono't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Teysono ja milleks seda kasutatakse

Teysono sisaldab toimeaineid tegafuur, gimeratsiil ja oteratsiil.

Teysono kuulub kasvajavastaste ainetena tuntud fluoropürimidiinrühma ravimite hulka, mis peatavad vähirakkude kasvu.

Arstid kirjutavad Teysono't välja:

- kaugelearenenud maovähi raviks täiskasvanutele ja seda kasutatakse koos teise vähivastase ravimi, tsisplatiiniga;
- jämesoole- ja pärasoolevähi raviks, mis on levinud (metastaasidega) ja mille puhul ei ole võimalik jätkata teise fluoropürimidiiniga (vähivastane ravim Teysono'ga samast ravimirühmast) käe- või jalanahal (käe-jala sündroom) või südamega seoses tekkinud kõrvaltoimete tõttu. Teysono't kasutatakse üksi või koos teiste vähivastaste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Teysono võtmist

Teysono't ei tohi võtta:

- kui olete tegafuuri, gimeratsiili, oteratsiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate teisi fluoropürimidiinrühma vähivastaseid ravimeid, nt fluorouratsiili või kapetsitabiini, või teil on olnud raskeid ja ootamatuid reaktsioone fluoropürimidiinidele;
- kui te teate, et teil ei ole ensüümi dihüdropürimidiini dehüdrogenaasi (DPD) aktiivsust (täielik DPD puudulikkus);
- kui te olete rase või imetate;
- kui teil on raskeid verehaigusi;
- teil on neeruhaigus, mis vajab dialüüsravi;
- teid ravitakse praegu või on viimase 4 nädala jooksul ravitud brivudiiniga osana *herpes zoster*'i (tuulerõuged või vöötohatis) ravist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Teysono võtmist pidage nõu oma arstiga, kui teil on

- verehaigusi;
- neeruhaigus;

- kõhu ja/või soolestiku probleemid, nagu valu, kõhulahtisus, oksendus ja vedelikupuudus;
- silmade häired nagu kuivsilmsus või suurenenud pisaravool;
- praegune või varasem maksainfektsioon B-hepatiidi viirusega, kuna teie arst võib soovida teid täpsemalt jälgida;
- ensüümi dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD) aktiivsuse osaline puudulikkus;
- pereliige, kellel on ensüümi dihidropürimidiindehüdrogenaasi (DPD) osaline või täielik puudulikkus.

DPD puudulikkus: DPD puudulikkus on geneetiline seisund, millega tavaliselt ei kaasne terviseprobleemide, kui te ei tarbi teatud ravimeid. Kui teil on DPD puudulikkus ja te võtate Teysuno't, on teil suurenenud risk tõsiste kõrvaltoimete avaldamiseks (loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Enne ravi alustamist soovitatakse kontrollida DPD puudulikkuse suhtes. Kui teil puudub ensüümi aktiivsus, siis te ei tohi Teysuno't võtta. Vähenenud ensüümi aktiivsuse (osaline puudulikkus) korral võib arst määrata teile vähendatud annuse. Ka negatiivse DPD puudulikkuse testi tulemuse korral võivad siiski esineda rasked ja eluohtlikud kõrvaltoimed.

Lapsed ja noorukid

Teysuno't ei soovitata manustada lastele ja noorukitele vanuses kuni 18 aastat.

Muud ravimid ja Teysuno

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Te ei tohi võtta brivudiini (viirusvastane ravim vöötohatise või tuulerõugete raviks), kui teil on käimas ravi Teysuno'ga (kaasa arvatud ravivabadel perioodidel, mil te Teysuno kapsleid ei võta).

Kui olete võtnud brivudiini, peate ootama vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist brivudiiniga ja enne ravi alustamist Teysuno'ga. Vt ka lõik „Ärge võtke Teysuno't“.

Samuti peate te olema eriti ettevaatlik, kui te võtate üht järgmistest ravimitest:

- teised fluoropürimidiinipõhised ravimid, nt seentevastane flutsütosiin; Teysuno't ei tohi asendada teise suukaudse fluoropürimidiinrühma ravimiga;
- Teysuno't aktiveerivad ensüümi CYP2A6 pärssivad ravimid, nt tranüültsüpromiin ja metoksaleen;
- foliinhape (kasutatakse sageli keemiaravis koos metotreksaadiga);
- verehüübivust pidurdavad ravimid: kumariinilaadsed antikoagulandid, nt varfariin;
- krampide või värina vastased ravimid, nt fenütoiin;
- podagravastased ravimid, nt allopurinool.

Teysuno koos toidu ja joogiga

Teysuno't peab võtma vähemalt üks tund enne või üks tund pärast sööki.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Te ei tohi võtta Teysuno't kui te olete rase või arvate, et võite olla rase.

Mehed peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja kuni 3 kuud pärast ravi lõppu Teysuno'ga.

Naised peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal Teysuno'ga ja kuni 6 kuud pärast ravi lõppu. Kui te sel ajal rasestute, peate teavitama oma arsti.

Ravi ajal Teysuno'ga ei tohi imetada.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik, sest Teysuno võib põhjustada väsimust, uimasust või nägemise hägustumist. Kahtluste korral pidage nõu oma arstiga.

Teysuno sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu teatud liiki suhkruid, siis konsulteerige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

3. Kuidas Teysuno't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Teie arst määrab, millise annuse peate võtma, millal seda võtta ja kui kaua te peate seda võtma. Teysuno annuse määrab arst teie kaalu ja pikkuse alusel. Arst võib vähendada annust, kui teil tekivad liiga rasked kõrvaltoimed.

Teysuno kapslid tuleb alla neelata koos veega vähemalt 1 tund enne või 1 tund pärast sööki. Teysuno't tuleb võtta kaks korda ööpäevas (hommikul ja õhtul).

Maovähi korral:

Teysuno kapsleid manustatakse harilikult 21 päeva, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood (sel ajal kapsleid ei võeta). See 28-päevane periood on üks ravitsükkel. Tsükleid korratakse.

Teysuno't kasutatakse koos teise vähivastase ravimiga, mille nimi on tsisplatiin. Tsisplatiini manustamine lõpetatakse pärast 6 ravitsükli. Pärast ravi lõpetamist tsisplatiiniga võib ravi Teysuno'ga jätkata.

Jämesoole- või pärasoolevähi korral, mis on levinud:

Teysuno kapsleid manustatakse harilikult 14 päeva, millele järgneb 7-päevane puhkeperiood (sel ajal kapsleid ei võeta). See 21-päevane periood on üks ravitsükkel. Tsükleid korratakse.

Teysuno't kasutatakse koos teiste vähivastaste ravimitega (tsisplatiin, oksaliplatiin, irinotekaan või bevatsizumab) ja see oleneb teie ravist.

Kui te võtate Teysuno't rohkem kui ette nähtud

Kui olete võtnud kapsleid rohkem kui ette nähtud, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui unustate Teysuno't võtta

Ärge võtke vahelejäänud annust ja ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Selle asemel järgige oma tavapärasest raviskeemi ning pöörduge oma arsti poole.

Kui lõpetate Teysuno võtmise

Ravi lõpetamine Teysuno'ga ei põhjusta mingeid kõrvaltoimeid. Juhul kui kasutate verehüübimist vähendavaid või krampidevastaseid ravimeid, võib arstil olla vaja nende ravimite annust kohandada pärast ravi lõppu Teysuno'ga.

Kui teil on küsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned sümptomid on patsientide jaoks hõlpsasti kõrvaltoimetena tuvastatavad, kuid mõnede teiste sümptomite kindlakstegemiseks on vaja vereproovi. Arst arutab seda teiega ning selgitab ravi võimalikke riske ja kasu.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 patsiendil 10-st) on muuhulgas:

– **Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus**

- Kui kõhulahtisus esineb enam kui 4 korda päevas või öösel või kui koos kõhulahtisusega esineb suu valulikkus, **lõpetage Teysuno võtmine ja võtke kohe ühendust arstiga.**
- Kõhulahtisuse korral vältige kiudaineterikkaid, rasvaseid ja teravamaitselisi toite.
- Jooge toidukordade vahel rohkelt vett kaotatud vedeliku asendamiseks ja veepuuduse, vähese vere mahu vältimiseks ning soolade ning vere keemilise tasakaalu säilitamiseks.

- Kui tunnete iiveldust ja oksendate annuse välja, informeerige sellest ilmtingimata arsti. Ärge asendage annust, mille välja oksendasite.
- Kui oksendate 24 tunni jooksul rohkem kui kaks korda, **lõpetage Teysuno võtmine ning pöörduge kohe arsti poole.**
- Iivelduse ja oksendushoogude leevendamiseks:
 - iivelduse ajal lamage või hingake sügavalt; vältige pigistavat riietust.
- **Vere punaliblede vähesus**, mis põhjustab aneemiat
 - Teil võivad tekkida sellised sümptomid nagu käte ja jalgade külmetamine, kahvatus, pearinglus, väsimus, hingeldus.
 - Kui teil tekib ükskõik milline ülal loetletud sümptomitest, püüdke mitte liiga palju töötada ning magage ja puhake piisavalt.
- **Vere valgeliblede vähesus**, mis suurendab raskete paiksete (nt suu, kopsu, kuseteede) või vere infektsioonide riski
 - Teil võivad esineda sellised sümptomid nagu palavik, külmetus, köha, kurguvalu.
 - Kui teil on palavik 38,5°C või kõrgem, **lõpetage Teysuno võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.**
 - Infektsioonide vältimiseks vältige rahvarikkaid kohti, kuristage koju saabumisel kurku ning peske käsi enne sööki ning enne ja pärast tualetis käimist
- **Vereliistakute vähesus**, mis suurendab veritsusohu.
 - Kui teil on veritsus nahal, suus (põhjustatuna hammaste harjamisest), ninas, hingamisteedes, maos, soolestikus jne, **lõpetage Teysuno võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.**
 - Verejooksu ennetamiseks vältige rasket füüsilist tööd ning tugevaid treeninguid, mis võivad tekitada vigastusi ja verevalumeid. Naha kaitsmiseks kandke avaraid riideid. Olge ettevaatlik hammaste pesemisel ja nina nuuskamisel.
- **Isutus (anoreksia)** võib põhjustada kaalukaotust ja vedelikuvaegust (dehüdratsioon).
 - Teil võib tekkida dehüdratsioon, kui teie söögis ja/või joogis ei sisaldu küllaldaselt vett.
 - Kui teil esineb dehüdratsioon, võivad sümptomiteks olla suukuivus, nõrkus, kuiv nahk, pearinglus, krambid.
 - Püüdke süüa sagedamini ja väiksemates kogustes. Vältige rasvaseid või tugeva lõhnaga toite. Isegi kui te ei tunne nälga, sööge nii palju kui suudate, et säilitada vere piisav toitainesisaldus.
 - Kui tunnete end väsinuna ja teil on palavik koos söögiisu kaotusega, pöörduge kohe arsti poole.
- **Närvisüsteemi häired:** te võite tunda tuimust, kihelust, valu, tundeäireid, lihaskrampe, värisemist või liikumiskärbust
- **Nõrkus ja väsimus**, mis võivad olla teiste ravimite kõrvalmõjudeks

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida 1 kuni 10 patsiendil 100-st) on muuhulgas:

- **Närvisüsteem:** peavalu, pööratustunne, unetus, maitsemuutused
- **Silmad:** silmaprobleemid, ebamugavustunne suurenenud või vähenenud pisaravoolu tõttu, nägemishäired, raske haigus koos villidega silmades ja silma sarvkesta epiteeli irdumisega (sarvkesta erosioon)
- **Kõrvad:** kuulmishäired
- **Veresooned:** kõrge või madal vererõhk, verehüübed jalas või kopsus
- **Kopsud ja hingamisteed:** õhupuudus, köha
- **Soolestik ja suu:** suukuivus, suu, kurgu ja söögitoru valulikkus, luksumine, kõhuvalu, seedehäired, mao või soolte põletik, mao, peensoole ja jämesoole mulgustumine
- **Maks:** kollased silmad ja nahk, muutused maksatalitluse laboratoorses näitajates
- **Nahk:** juuste väljalangemine, sügelus, lööve või dermatiit, nahareaktsioon, kuiv nahk, palmoplantaarne erütrodüsesteesia (valu, käte ja/või jalgade paistetud ja punetus), pigmenteerunud laigud nahal
- **Neerud:** vähenenud uriini hulk, neerude tööd näitava vereanalüüsi tulemustes muutused, neerukahjustus ja -puudulikkus

- **Muud:** külmetus, kaalukaotus, paistetud teatud piirkondades ja lihaste-luuvalu

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida 1 kuni 10 patsiendil 1000-st) on muuhulgas:

- **Psüühika:** hallutsinatsioonid, isiksuse muutus, suutmatus paigal istuda, segasus, närvilisus, depressioon, seksuaalne düsfunktsioon
- **Närvisüsteem:** hääle muutus, suutmatus kõnelda ja mõista sõnu, mäluprobleemid, ebakindel kõnnak, tasakaaluhäired, ühepoolne keha jõuetus, unisus, närvipõletik, häirunud lõhnataju, aju talitlushäire, minestamine, teadvusekaotus, rabandus, krambid
- **Silmad:** sügelevad ja punased silmad, allergilised silmareaktsioonid, ülemise silmalau allavaje
- **Kõrvad:** tasakaaluhäire, kõrvade lukkumine, ebamugavustunne kõrvas
- **Süda:** ebaregulaarne või kiire südametöö, valu rindkeres, liigne vedeliku kogunemine südame ümber, südameatakk, südamepuudulikkus
- **Veresooned:** veenipõletik, kuumahood
- **Kopsud ja hingamisteed:** nohu, hääle muutus, ninakinnisus, neelupunetus, heinanohu
- **Soolestik ja suu:** vedelik kõhus, gastroösofageaalne reflukshaigus, suurenenud süljeeritus, ülemäärane röhitsemine, huulte põletik, seedehäired, suu valulikkus, söögitoru lihaste ebanormaalsed kokkutõmbed, mao ja soolestiku ummistus, maohaavand, kõhukelmetagune sidekoestumine, hammaste haprus või kerge murdumine, neelamisraskused, süljenäärmete kahjustus, pära veenilaiendid
- **Nahk:** nahavärvi kaotus, nahaketendus, liigne karvakasv kehal, küünte kootumine, liigne higistamine
- **Üldine:** üldine seisundi halvenemine, kehakaalu tõus, süstekoha punetus ja paistetud, vähivalu ja veritsus, mitme elundi puudulikkus
- **Muutused vereanalüüside tulemustes:** kõrge veresuhkur, kõrge vere lipiidisisaldus, muutused vere hüübimise ajas, vererakkude arvu tõus, madal või kõrge valgusisaldus
- **Muud:** sage urineerimine, veri uriinis, kaelavalu, seljavalu, rinnavalu, lihaste pingsus või krambid, liigeste turse, ebamugavustunne jäsemetes, lihasnõrkus, liigesepõletik ja -valu

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida 1 kuni 10 patsiendil 10000-st) ja väga harvad kõrvaltoimed (vähem kui 1 patsiendil 10000-st) on muuhulgas:

- äge maksapuudulikkus,
- kõhunäärme infektsioon,
- lihastoonuse kaotus,
- lõhnataju kaotus,
- päikeseallergia,
- ulatuslik vere hüübimine või verejooks,
- haigus, mis mõjutab aju valgeollust,
- raske haigus koos villidega nahal, suus ja suguelunditel,
- B-hepatiidi nakkuse kordumine (reaktivatsioon), kui teil on varem olnud B-hepatiit (maksainfektsioon).

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime või märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, siis rääkige sellest oma arstile.

Kui ükskõik milline kõrvaltoime muutub tõsiseks, lõpetage Teysuno võtmine ja pöörduge kohe arsti poole.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Teysuno't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast “Kõlblik kuni” või “EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Teysuno sisaldab

- Toimeained on tegafuur, gimeratsiil ja oteratsiil.
Iga kõvakapsel sisaldab 20 mg tegafuuri, 5,8 mg gimeratsiili ja 15,8 mg oteratsiili (monokaaliumina).

- Abiained on:

Kapsli sisu: laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat

Kapsli kest: želatiin, titaandioksiid (E171), naatriumlaurüülsulfaat, talk

Värv: punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), indigokarmiin (E132), karnaubavaha, pleegitatud šellak, glütserüülmonooleaat

Kuidas Teysuno välja näeb ja pakendi sisu

Kõvakapslid on valge kapslikeha ja valge kapslikaanega, mille peale on halli värviga trükitud “TC442”. Kapslid on blistirites, igas 14 kapslit.

Igas pakis on 42 kapslit või 84 kapslit .

Müügiloa hoidja

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

Tootja

Nordic Pharma B.V
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Holland

Millmount Healthcare Limited
Block7, City North
Business Campus, Stamullen
Co. Meath, K32 YD60
Iirimaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Nordic Pharma

Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224

info@nordicpharma.be

Lietuva

Nordic Pharma (France)

Tel/Τηλ/Тél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00

info@nordicpharma.com

България

AMRING FARMA SRL,

Tel. : +40 31 620 1204

RO.OfficeRomania@nordicpharma.co

m

Luxembourg/Luxemburg

Nordic Pharma

Tél/Tel: +32 (0)3 820 5224

info@nordicpharma.be

Česká republika

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Danmark

Nordic Drugs
Tlf: +46 (0)40 36 66 00
info@nordicdrugs.se

Deutschland

Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Eesti

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: +30 210 6136332
info@aenorasis.gr

España

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

France

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Hrvatska

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Ireland

Nordic Pharma Ireland
Tel: +353 (0)1 400 4141
info@nordicpharma.ie

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Nordic Pharma

Magyarország

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Malta

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Nederland

Nordic Pharma BV
Tel: +31 (0)85 48 35 871
info-nl@nordicpharma.com

Norge

Nordic Drugs
Tlf: +46 40-36 66 00
info@nordicdrugs.no

Österreich

Nordic Pharma
Tel: +49 (0)89 889 690 680
info@nordicpharma.de

Polska

AMRING FARMA SRL,
Tel. : +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Portugal

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τέλ/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

România

AMRING FARMA SRL,
Tel. : +40 31 620 1204
RO.OfficeRomania@nordicpharma.com

Slovenija

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel.: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Slovenská republika

NORDIC Pharma, s.r.o.
Tel.: +420 241 080 770
info@nordicpharma.cz

Suomi/Finland

Nordic Drugs

Tel: +39 (0)2 753 2629
info@nordicpharma.it

Κύπρος

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Latvija

Nordic Pharma (France)
Tel/Τηλ/Τél/Tel.: +33 (0)1 70 37 28 00
info@nordicpharma.com

Puh/Tel: +358 (0)10 231 1040
info@nordicdrugs.fi

Sverige

Nordic Drugs AB
Tel: +46 (0)40 36 66 00
info@nordicdrugs.se

**United Kingdom (Northern
Ireland)**

Nordic Pharma Ireland
Tel: +353 (0)1 400 4141
info@nordicpharma.ie

Infoleht on viimati kooskõlastatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.